Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DIE TAGESPERIODIK VON CORTISOL, WACHSTUMSHORMON UND PROLAKTIN IM ALTERSVERGLEICH

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wolfgang Müller

aus Nördlingen

Würzburg, den 22.10.1980

1981

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DIE TAGESPERIODIK VON CORTISOL, WACHSTUMSHORMON UND PROLAKTIN IM ALTERSVERGLEICH

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wolfgang Müller

aus Nördlingen

Würzburg, den 22.10.1980

Referent: Professor Dr.med. H.J. Pusch

Korreferent: Professor Dr.med. H. Franke

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Literaturübersicht	2
2.	METHODIK	6
2.1	Patientengut	6
2.2	Entnahmetechnik	7
2.3	Hormonbestimmungen	7
2.3.1	Cortisol	7
2.3.2	Wachstumshormon	8
2.3.3	Prolaktin	9
3.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	11
4.	ERGEBNISSE	14
4.1	Cortisol	14
4.2	Wachstumshormon	36
4.3	Prolaktin	52
5.	DISKUSSION	68
5.1	Cortisol	68
5.2	Wachstumshormon	70
5.3	Prolaktin	73
6.	ZUSAMMENFASSUNG	75
7.	LITERATURVERZEICHNIS	76

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0058

1. E I N L E I T U N G

Bereits 1943 entdeckte PINCUS (40) die Periodik der Ketosteroidausscheidung im Harn. Aber noch 1952 urteilte MENZEL (35) trotz der Fülle der ihm vorliegenden Ergebnisse zur Zeitabhängigkeit organischer Leistungen: "Tatsächlich ist der Beweis der Berechtigung oder sogar des Nutzens einer Lehre von den Rhythmen, einer Rhythmologie, noch nicht erbracht. Eine klinische Rhythmologie ist heute ein Versuch, ein heuristisches Prinzip."

Inzwischen findet sich der Begriff des Rhythmus z.B. für die tägliche Cortisolsekretion in jedem Lehrbuch der Inneren Medizin (19). HALBERG definiert "biologische Rhythmen" als statistische Abläufe, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie sich in ähnlichen Intervallen während vergleichbarer Folgen wiederholen; um rhythmisch zu sein, müssen die Abläufe, die Intervalle und die Folgen nicht notwendigerweise identisch sein, aber sie müssen eine gewisse Regelmäßigkeit zeigen; diese Regelmäßigkeit muß ein identifizierbares Muster aufweisen und es muß der Nachweis angetreten werden, daß es sich nicht durch Zufall ereignet hat (22).

Welche Auswirkungen die Störung der biologischen Rhythmik haben kann, zeigen die bekannten Störwirkungen der Schichtarbeit auf den Organismus (45). Die Optimierung einer Rhythmus-gesteuerten Krebsbehandlung (mit Bestrahlung und Zytostatika) weist auf die Bedeutung weiterer Erkenntnisse der biologischen Rhythmen hin (23,24,25). Während frühere Autoren im Absinken hormonaler Leistungen und deren Rhythmik ein zentrales Altersphänomen erblickten, scheint nach neueren Beobachtungen die biologische Rhythmik der meisten untersuchten Hormone im Alter erhalten zu bleiben bei verminderter Ausprägung der gemessenen Parameter (13,56).

Der circadiane Rhythmus der Hormone Cortisol, Wachstumshormon (STH) und Prolaktin wird in dieser Arbeit an einer Gruppe junger und alter Versuchspersonen beobachtet und verglichen.

1.1 LITERATURÜBERBLICK

Der schon erwähnte Rhythmus der Ketosteroidausscheidung (40) ist seit seiner Entdeckung immer wieder beschrieben worden. So können GROSS und SCHÖLMERICH zur Diagnostik des M.Cushing schreiben: "Wichtig ist der Nachweis, daß Plasmakortisol keine tagesrhythmischen Schwankungen aufweist." (20)

Einen verminderten Cortisolumsatz im Alter fanden WEST, BROWN, SIMONS, CARTER, KUMAGI und ENGLERT (56), wofür sich als Erklärung ein verminderter Stoffwechsel anbietet. ROMANOFF, MORRIS, WELCH, RODRIGUEZ und PINCUS (44) berichteten vom Zusammenhang zwischen vermindertem Cortisolverbrauch und dem im Alter stattfindenden Muskelschwund, wobei sich das Verhältnis der 17-Ketosteroide zum Kreatinin mit zunehmendem Alter nicht verändert. Die Erhaltung des Rhythmus im Alter bestätigten SILVERBERG, RIZZO und KRIEGER (50), SERIO, PIOLANTI, CAPELLE, de MAGISTRIS, RICCI, ANZALONE und GIUSTI (48), SERIO, ROMANO, de MAGISTRIS und GUISTI (49), JENSEN und BLICHERT-TOFT (30), BLICHERT-TOFT (7) und COLUCCI, D'ALESSANDRO, BELLASTELLA und MONTALBETTI (11).

Während PERKOFF, EIK-NES, NUGENT, FRED, NIMER, RUSH, SAMUELS und TYLER (39) sowie ORTH, ISLAND und LIDDLE (37) noch Cortisol- und Schlafrhythmus in Verbindung brachten, ergaben jüngere Untersuchungen von BAZZARE, JOHANSON, HUSEMAN VARMA und BLIZZARD (4), WEITZMAN (53), WEITZMAN, NOGEIRE, PERLOW, FUKUSHIMA, SASSIN, McGREGOR, GALLAGHER und HELLMAN (54), BOYER (8) und QUABBE (43) dessen Unabhängigkeit vom Schlaf. Die schubweise Sekretion des Cortisols beschrieben HELLMAN, NAKADA, CURTIS, WEITZMAN, KREAM, ROFFWARG, ELLMAN, FUKUSHIMA und GALLAGHER (27), WEITZMAN, FUKUSHIMA, NOGEIRE, ROFFWARG, GALLAGHER und HELLMAN (55) und KRIEGER, ALLEN, RIZZO und KRIEGER (32).

Seit etwa 10 Jahren ist bekannt, daß der Schlaf-Wach-Zyklus entscheidenden, wenngleich nicht alleinigen Einfluß auf die Sekretion des STH besitzt. DEMENT und KLEITMAN (12) definie-

ren fünf EEG-Schlafstufen. Normale Erwachsene haben 4-6 Schlafzyklen pro Nacht, abhängig von der Schlaflänge. Die durchschnittliche Dauer eines solchen Zyklus beträgt 90-100 Minuten und verkürzt sich gegen Schlafende. Zu Schlafbeginn dominieren Stufe 3 und 4 (= non-REM-sleep), REM-Schlafperioden (= Stufe 1 mit schnellen Augenbewegungen und EEG-Desynchronisation) häufen sich und dauern länger gegen Ende des Schlafes. Verfolgt man die nächtliche STH-Sekretion neben einem synchron geschriebenen EEG, so stellt man fest, daß die Hauptausschüttung von STH in der ersten SWS-Phase (= Slow Wave Sleep, d.h. Schlafstufe 3 und 4 zusammen) erfolgt und dann weniger regelmäßig in den folgenden SWS-Phasen (TAKAHASHI, KIPNIS und DAUGHADAY (51) und HONDA, TAKAHASHI, AZUMI, IRIE, SAKUMA, TSUSHIMA und SHIZUME (28)). Wurde der Schlaf manipuliert, fanden dieselben Autoren beim Hinauszögern des Schlafbeginns keine STH-Sekretion zur erwarteten Zeit, sondern erst nach Schlafeintritt; wurde der Schlaf nach wenigstens einem SWS-REM-Zyklus unterbrochen und gestattete man der Versuchsperson nach einer erzwungenen Wachperiode wieder zu schlafen, so ergibt sich eine erneute STH-Sekretion mit der nächstfolgenden SWS-Periode, die gewöhnlich etwas weniger ausgeprägt ist als die mit der ersten SWS-Phase vor der Schlafunterbrechung. Dies beobachteten auch BECK, BREZINOWA, HUNTER und OSWALD (5).

Aufgrund dieser Tatsachen kommt QUABBE (42) zu dem Schluß, daß hier von einem circadianen Rhythmus nicht die Rede sein könne, da die STH-Sekretion nicht von einer bestimmten Tageszeit, sondern allein vom Schlafbeginn abhänge. Wäre ein Rhythmus ein völlig unabhängiges Geschehen, von außen höchstens 'moduliert', also von einer 'inneren biologischen Uhr' gesteuert, so wäre die obige Beurteilung richtig. Betrachtet man rhythmisches Geschehen weniger starr, etwa einfach als 'bekannte Mechanismen' im Sinne HALBERGs (26), so kann das Attribut 'circadianer Rhythmus' angewendet werden, wie es auch LAKUTA, HAUS und HALBERG (33) für ihre Ergebnisse zur Rhythmik des STH tun. QUABBE, SCHILLING und HELGE (41) sowie

BUCKLER (9) fanden Sekretionsschübe außerdem am frühen Morgen und am Nachmittag; ALFORD, BAKER, PATEL, RENNIE, BURGER und HUDSON (2) ermittelten eine Beziehung zu Schläfchen am Tage. CARLSON, GILLIN, GORDON und SNYDER (10) stellten bei der Untersuchung des STH-Rhythmus im Altersvergleich fest, daß dieser bei jungen Versuchspersonen im Gegensatz zu älteren immer gegeben war. BAZZARE, JOHANSON, HUSEMAN, VARMA und BLIZZARD (4) beschrieben bei älteren Versuchspersonen eine verminderte Sekretion nach bekannten STH-Sekretionsstimuli (körperliche Belastung, L-Dopa, Schlaf) im Vergleich zu jungen Versuchspersonen. An älteren Versuchspersonen erhielten D'AGATA, VIGNERI und POLOSA (1) nur in sieben von 19 Fällen einen STH-Wert von mehr als 5 ng/ml. Sowohl transversale als auch longitudinale Studien zeigten den Verlust der STH-Rhythmizität bei diesen Versuchspersonen; weder deutliche Nachtspitzen noch herausragende Sekretionsperioden wurden beobachtet. FINKELSTEIN, BOYAR, ROFFWARG, KREAM und HELLMAN sahen einen kontinuierlichen Abfall des STH von höchsten Werten bei Kindern und Heranwachsenden bis zu niedrigsten oder fehlenden Spiegeln bei älteren Versuchspersonen (15).

Vom schlafgebundenen Tag-Nacht-Rhythmus des Prolaktin berichteten SASSIN, FRANTZ, WEITZMAN und KAPEN (47), NOKIN, VEKEMANS, L'HERMITE und ROBYN (36) sowie PARKER, ROSSMAN und VANDERLAAN (38). Es ergeben sich die höchsten Werte am frühen Morgen (5-7 Uhr), also zu Schlafende! Während der Wachperiode waren ebenfalls mehrere kleine unregelmäßige Sekretionsschübe festzustellen.

Die erstgenannten Autoren (47,36) konnten zwischen den Prolaktinausschüttungen und Schlafstufen keinen Zusammenhang aufdecken; außerdem ergab sich, abgesehen von der Tatsache des Anstiegs von STH zu Anfang des Schlafes und dem beginnenden Anstieg (durchschnittlich 40 Minuten früher als STH) von Prolaktin nach Schlafbeginn, keine Relation dieser beiden Hormone in der 24-Stunden-Periode. Diese Autoren halten die Prolaktinsekretion für schlafabhängig und nicht an einen

Rhythmus gebunden. Eben dazu meint ASCHOFF (3): "Es muß demgegenüber betont werden, daß die obengenannten, zur Zurückweisung der circadianen Hypothese notwendigen Experimente bislang nicht durchgeführt worden sind. Der relativ monotone Verlauf der gemittelten Tagesgänge spricht eher für eine schlafunabhängige circadiane Grundkomponente."

Ergebnisse bezüglich eventueller Altersunterschiede im Prolaktinspiegel konnten nicht gefunden werden.

NOKIN, VEKEMANS, L'HERMITE und ROBYN (36) ermittelten den Faktor 1,5, was das Verhältnis der Prolaktinwerte zwischen Männern und nichtschwangeren Frauen betrifft, FRANTZ (17) berichtete Ähnliches.

Die Erkenntnis, daß die Hormonsekretion schubweise erfolgt und daß die Halbwertszeit vieler Hormone relativ kurz ist (für das STH ca. 20 Minuten) führte dazu, in 20-Minuten-Abständen Blut zu gewinnen (HELLMAN, NAKADA, CURTI, WEITZMAN, KREAM, ROFFWARG, ELLMAN, FUKUSHIMA und GALLAGHER (27), KRIEGER, ALLEN, RIZZO und KRIEGER (32), TAKAHASHI, KIPNIS und DAUGHADAY (51) und WEITZMAN, FUKUSHIMA, NOGEIRE, ROFFWARG, GALLAGHER und HELLMAN (55)). KOWARSKI, THOMPSON, MIGEON und BLIZZARD (31) beschrieben eine Pumpe, die dies ermöglicht. Ein solches Gerät stand bei dieser Arbeit nicht zur Verfügung, auch war es nicht möglich, in derart kurzen Abständen Blut per Hand abzunehmen, sollten doch die jungen Versuchspersonen ihrer täglichen Arbeit nachgehen. Unter Berücksichtigung der Fragestellung, nämlich einen eventuellen Unterschied zwischen alten und jungen Versuchspersonen aufzuzeigen, schien das praktizierte Drei-Stunden-Intervall ausreichend.

2. METHODIK

2.1 PATIENTENGUT

Die vorliegende Untersuchung erfolgte an 38 Versuchspersonen, 19 alten und evensoviel jungen; in jeder der beiden Gruppen waren 9 Frauen und 10 Männer vertreten. Das Durchschnittsalter der alten Versuchspersonen betrug $72,8 \pm 3,4$ Jahre, das der jungen $24,7 \pm 2,5$ Jahre.

Bei den alten Versuchspersonen handelte es sich um Patienten aus den stationären Abteilungen der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg, der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg und der Missionsärztlichen Klinik Würzburg. Sie durften keinen Diabetes, keine Struma, keine Schilddrüsendysfunktion oder anderweitige endokrine Erkrankungen haben, seit mehr als 3 Monaten nicht unter hormoneller Therapie stehen und am Versuchstag keinerlei belastenden ärztlichen Maßnahmen in diagnostischer oder therapeutischer Hinsicht ausgesetzt sein.

Für die jungen Versuchspersonen galt das Kriterium der Nichteinnahme von Hormonen ebenfalls; die bei jedem durchgeführte Untersuchung ergab keine wesentlichen internistischen Erkrankungen.

Im Gegensatz zur Gruppe der alten Versuchspersonen gingen die jungen ihrer gewohnten Tagesbeschäftigung, dem Medizinstudium, nach und fanden sich nur zu den Blutabnahmen in der Medizinischen Poliklinik ein. Sie waren allerdings angewiesen, ihren Tagesablauf so einzurichten, daß sie sich ohne Zeitdruck oder körperliche Belastung diesen Entnahmen unterziehen konnten.

Der Tagesablauf der alten Probanden war gekennzeichnet durch ein Ende der Nachtruhe gegen 6 Uhr, Mahlzeiten um 8, 12, 14 und 17 Uhr sowie einen Schlafbeginn zwischen 21 und 22 Uhr.

2.2 ENTNAHMETECHNIK

Die Blutabnahmen erfolgten für alle Versuchspersonen sechsmal am selben Tag, und zwar um 7^{00}, 10^{00}, 13^{00}, 16^{00}, 19^{00} und 22^{00} Uhr. Das Blut wurde aus einem venösen Zugang in der Ellenbeuge oder am Unterarm entnommen, der bereits um 6^{30} Uhr gelegt wurde und bis 22^{00} Uhr verblieb. Dieser Zugang wurde mittels eines Ventils verschlossen und nach jeder Blutabnahme mit heparinisierter 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllt, um ihn offen zu halten.

Nachdem bei der Abnahme die ersten 2 ml Blut verworfen worden waren, wurden zu den erwähnten Zeiten jeweils etwa 12 ml Blut entnommen. Nach dem Gerinnen wurde das Blut sofort zentrifugiert und das Serum in Portionen von ca. 0,5 ml tiefgefroren, was die einzelnen Bestimmungen mit jeweils nur einmal aufgetautem Serum ermöglichte.

2.3 HORMONBESTIMMUNG

2.3.1 Cortisol

Die Bestimmung des Cortisols erfolgte mit dem Radioimmunoassay von DRG-Instruments GmbH, Marburg, der auf den Arbeiten von FARMER und PIERCE (14) sowie FORSTER und DUNN (16) basiert.
Diese Methode beinhaltet folgende Schritte:

1. Trennung des Cortisols vom Transcortin durch pH-Verschiebung, indem die Patientenseren im Verhältnis 1:31 mit Citratpuffer (pH 5,1) verdünnt werden.

2. Konkurrenz zwischen J-125-markiertem Cortisol und dem freigesetzten Serum-Cortisol um die Bindung an Cortisol-spezifische Antikörper, indem je 0,1 ml des verdünnten Patientenserums, des J-125-markierten Cortisols und des Cortisol-Antiserums gemischt und eine Stunde bei $37^{\circ}C$ im Wasserbad inkubiert werden.

3. Abtrennung des an den Antikörper gebundenen Cortisols

durch Fällung mit Ziegen-Antikaninchen-Gammaglobulin und Polyäthylenglykol (PEG); nach der Inkubation und 15-minütigem Abkühlen bei Raumtemperatur werden jeweils 2 ml eines Gemisches aus 210 mlPEG-Lösung und 11 ml des Ziegen-Antikaninchen-Gammaglobulins zupippetiert, wonach der Ansatz 15 Minuten bei 2500 g zentrifugiert wird und die überstehende Flüssigkeit mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt wird. Die Spitze des Absaugers darf den Rückstand nicht berühren.

4. Messen des an den Antikörper gebundenen radioaktiven Cortisols in einem Bohrlochszintillationszähler. Aus den sechs Standardseren bekannter Konzentration, die bei jedem Ansatz mitbestimmt werden, erstellt ein Rechner (Teletype 5555 Tonhy Av., Skokie, Illinois, USA) eine Eichkurve, aus der die gemittelte Cortisolkonzentration für die immer doppelt bestimmten Patientenseren abgelesen werden können.

Als Normalwerte gelten für Cortisol im Serum bei gesunden Normalpersonen 5-25 µg/dl vormittags und 2-12 µg/dl nachmittags. Drei mitbestimmte Proben bekannter Konzentration erlauben eine Qualitätskontrolle.

2.3.2 Wachstumshormon

Die Bestimmung des Wachstumshormons (im folgenden STH genannt) erfolgte mittels der Doppel-Antikörpertechnik im Radioimmunoassay der Firma Serono, Freiburg, die auf Arbeiten von BERSON und YALOW (6) sowie MELANI, GRÖSCHEL-STEWART und LAWECKI (34) beruht.

Der STH-Radioimmunoassay geschieht in folgenden Schritten:

1. Mischen und Inkubieren der unbekannten Serumproben und des ersten Antikörpers, wobei sich dieser mit dem STH in einem bestimmten Mengenverhältnis zu einem Komplex verbindet, indem je 0,1 ml Serum, der erste Antikörper und 0,01 M Phosphatpuffer gemischt und sechs Stunden bei Raumtemperatur inkubiert werden.

2. Zugabe von J-125-markiertem STH bekannter Konzentration,

wobei der erste Antikörper nicht zwischen radioaktiv markiertem und nicht-markiertem STH unterscheiden kann und so die noch verbliebenen freien Bindungsstellen am ersten Antikörper von radioaktiv markiertem STH besetzt werden, indem 0,1 ml J-125-markiertes STH zugemischt und dann 18-20 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert wird.

3. Zugabe eines zweiten Antikörpers (Antikaninchen-Gammaglobulin), wobei ein unlöslicher Doppelantikörperkomplex gebildet wird, indem 0,1 ml des Antikaninchen-Gammaglobulins zugemischt und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert wird.

4. Abtrennen des entstandenen Immunpräzipitats von dem ungebundenen freien Antigen durch Zentrifugieren und Entfernen des im Überstand verbliebenen freien STH, indem nach Zugabe von 2 ml bidestillierten Wassers und 30-40 minütigem Zentrifugieren bei 1500-3000 g der Überstand mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt wird.

5. Messen des radioaktiven STH im Immunpräzipitat in einem Bohrlochszintillationszähler.

Aus den sieben Standardseren bekannter Konzentration erstellt der erwähnte Rechner (siehe 2.3.1) eine Eichkurve, aus der die gemittelte STH-Konzentration für die doppelt bestimmten Patientenseren abgelesen werden kann. Eine mitbestimmte Probe bekannter Konzentration erlaubt eine Qualitätskontrolle. Ein als nichtspezifische Bindung bezeichneter Faktor, gewonnen aus einer Probe ohne Anti-STH-Serum, also nur J-125-STH und Antikaninchen-Gammaglobulin, wird durch Subtraktion von jedem Einzelergebnis berücksichtigt. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,2-0,4 ng/ml, die Normalwerte für nüchterne Erwachsene betragen 0-5 ng/ml.

2.3.3 Prolaktin

Die Bestimmung des Prolaktins erfolgt ebenfalls mittels der Doppel-Antikörpertechnik im Radioimmunoassay der Firma Serono, Freiburg, die auf der Arbeit von HWANG, GUYDA und FRIE-

SEN (29) basiert.
Der Prolaktin-Radioimmunoassay geschieht in folgenden Schritten:

1. Mischen und Inkubieren der unbekannten Serumproben, des ersten Antikörpers und des J-125-markierten Prolaktin, wobei die Patientenantigene mit den J-125-markierten Antigenen um die Bindungsstellen am ersten Antikörper konkurrieren, indem 0,05 ml des Patientenserums, 0,1 ml J-125-markiertes Prolaktin und 0,1 ml Anti-Prolaktin (erster Antikörper) gemischt und 20-24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert werden.

2. Trennung von antikörpergebundenem und freiem Hormon durch Präzipitation des gebildeten Immunkomplexes mit einem gegen den ersten Antikörper gerichteten zweiten Antikörper (Anti-kaninchen-Gammaglobulin), indem 0,1 ml Antikaninchen-Gammaglobulin zugemischt werden und der Ansatz bei Raumtemperatur 1-2 Stunden stehenbleibt.

3. Trennung des entstandenen Immunpräzipitats von dem ungebundenen freien Antigen durch Zentrifugation und Entfernung des freien Prolaktins im Überstand, indem nach Zugabe von 2 ml bidestillierten Wassers und 30-minütigem Zentrifugieren bei 1500-3000 g der Überstand mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt wird.

4. Messen des radioaktiven Prolaktins in Immunpräzipitat durch einen Bohrlochszintillationszähler.

Das weitere Procedere erfolgt analog der STH-Bestimmung.

Die untere Nachweisgrenze liegt bei 1,5 ng/ml, die Normalwerte für Frauen betragen 2,3-15,9 ng/ml (in der Menopause 0-9,6 ng/ml) und für Männer 0,7-10,7 ng/ml.

Alle Messungen wurden im Hormonlabor der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg vorgenommen.

3. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Folgende Bezeichnungen werden verwendet:

NP = Zahl der Versuchspersonen
$\bar{x}$ = Mittelwert
v_i = Meßwert
s^2 = empirische Streuung = $\sum (v_i - \bar{x})^2/(NP - 1)$
MFM = SEM = $s_{\bar{x}}$ = mittlerer Fehler des Mittelwertes

Das Signifikanzniveau wird auf 0,05 festgesetzt.

Die 18 weiblichen und 20 männlichen Versuchspersonen lassen sich für jedes der drei Hormone in folgende Gruppen einteilen:

alle Versuchspersonen (n=38),
alle Frauen (n=18),
alle Männer (n=20),
alle alten Versuchspersonen (n=19),
alle jungen Versuchspersonen (n=19),
alle alten Frauen (n=9),
alle alten Männer (n=10),
alle jungen Frauen (n=9),
alle jungen Männer (n=10).

Für diese einzelnen Gruppen werden der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ folgendermaßen bestimmt:

$$\bar{x} = \frac{Sx}{NP} \; ; \quad s^2 = \frac{1}{NP-1} \left(Sx^2 - \frac{(Sx)^2}{NP} \right) ; \quad s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{NP}}$$

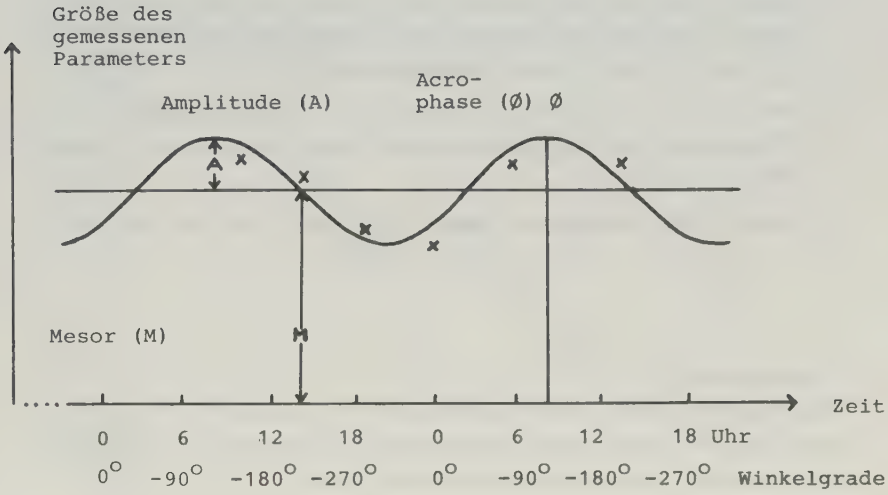
Mit dem Test nach BARTLETT wird die Varianzhomogenität geprüft, bei fehlender Varianzhomogenität eine Korrektur der Freiheitsgrade nach ASPIN-WELCH vorgenommen. Es schließt sich der T-Test an, da sich keine allzu große Abweichung von der Normalverteilung zeigt.

Die Datenverarbeitung erfolgte auf der Rechenanlage TR 440 des Rechenzentrums der Universität Würzburg. Dabei wurden die Programmsysteme SPSW von KNAUER und BRUGGER, PSYST 200 von RAUSCHE und Zeichenprogramme zur medizinischen Statistik von HAUBITZ benutzt (unveröffentlicht).

In einem weiteren Schritt der statistischen Analyse wurden die in Würzburg erhobenen Laborwerte mittels der Cosinor-Methode nach HALBERG (21,22) untersucht. Dabei wird angestrebt, den tatsächlichen Meßwerten in ihrem zeitlichen Ablauf eine weitestgehend angenäherte Cosinus-Funktion anzupassen; dies erlaubt dann eine Kennzeichnung biologischer Rhythmen (Abbildung 1) hinsichtlich ihres zeitlichen Maximums (Acrophase Ø), ihres Durchschnittswertes (Mesor M) und ihrer Schwankungsbreite um den Mesor (Amplitude A), sowie auch gruppenweises Vergleichen dieser Daten (population-mean-cosinor). Hierbei können T-Tests zwischen den Werten von M, A und Ø durchgeführt werden, aber auch multivariante Testkombinationen, z.B. Hotelling's-T^2-Test (mit Rhythmustest, der M, A und Ø gleichzeitig berücksichtigt.

Die entsprechenden umfangreichen statistischen Berechnungen wurden freundlicherweise von Professor F. HALBERG in seinem Chronobiologie-Labor in Minneapolis, Minnesota, USA, vorgenommen.

Abb.1: Schematische Darstellung einer Cosinor-Anpassung an tatsächliche Meßwerte (x) und ihre Beschreibung durch Mesor (M), Amplitude (A) und Acrophase (Ø).



4. E R G E B N I S S E

Die Ergebnisse werden unter folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

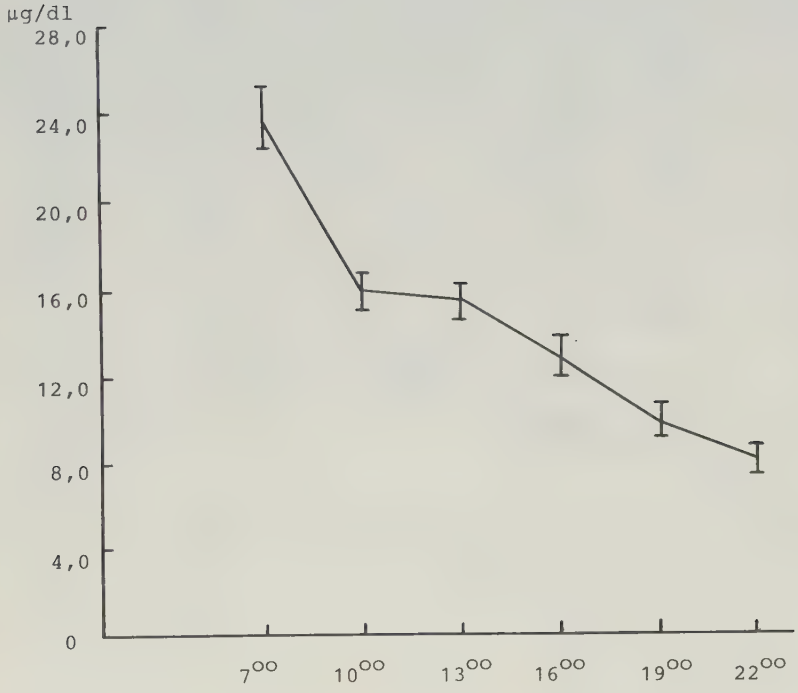
1. Besteht ein signifikanter Abfall oder Anstieg eines Hormones zwischen zwei beliebigen Entnahmezeiten im Gesamtkollektiv oder in den Einzelgruppen?
2. Bestehen signifikante Unterschiede bei einem Hormon zwischen zwei Werten verschiedener Einzelgruppen zur selben Entnahmezeit?
3. Ändern sich Acrophase, Mesor oder Amplitude der Hormonrhythmen mit dem Alter?

4.1 CORTISOL

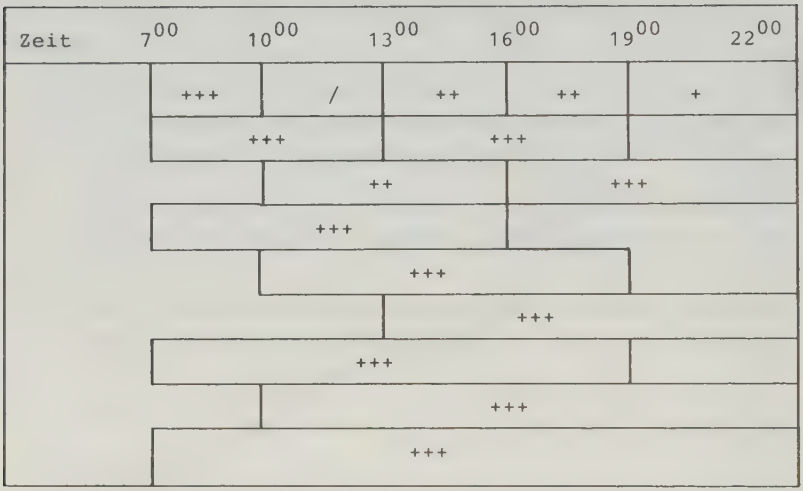
Vorbemerkung:
Von Abfall und Anstieg der Einzelkurven sowie von Unterschieden zwischen zwei Einzelkurven soll im Weiteren nur gesprochen werden, wenn diese signifikant waren.

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs für vormittags - berücksichtigt wird der 10^{00} Uhr - Wert - liegt mit 15,9 $\pm$ 5,1 µg/dl in der Mitte, der für nachmittags, berücksichtigt wird der 16^{00} Uhr - Wert, mit 12,8 $\pm$ 5,7 1g/dl im oberen Bereich der als normal betrachteten Werte von vormittags 5-25 µg/dl und nachmittags 2-12 µg/dl (14,16).

Abb.2: Cortisol: Alle Versuchspersonen



Tab.1: Cortisol: Alle Versuchspersonen

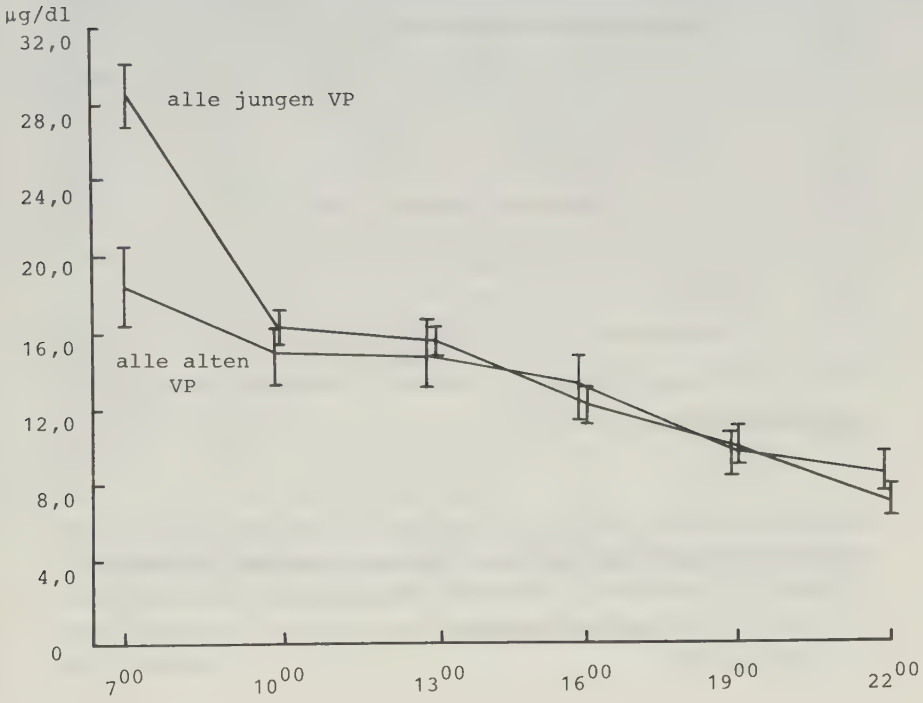


Signifikanz des Abfalls oder Anstiegs der Gruppenmittelwerte zwischen zwei Entnahmezeiten:

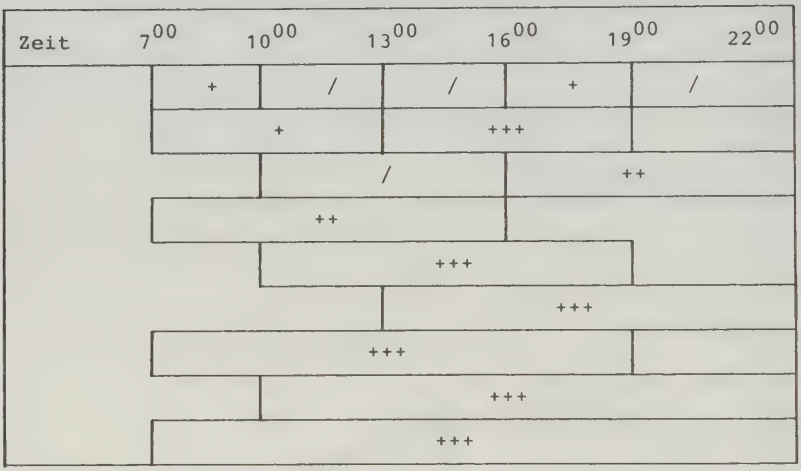
⊕: Anstieg, +: Abfall
+, bzw. ⊕: $p \leq 0{,}05$
++, bzw. ⊕⊕: $p \leq 0{,}01$
+++, bzw. ⊕⊕⊕: $p \leq 0{,}001$
/: nicht signifikant

Ein Absinken der Werte zwischen beliebigen Zeiten ist lediglich zwischen 10^{00} und 13^{00} Uhr nicht gegeben, sonst in jedem Zeitintervall.

Abb.3: Cortisol: Alle alten gegen alle jungen Versuchspersonen



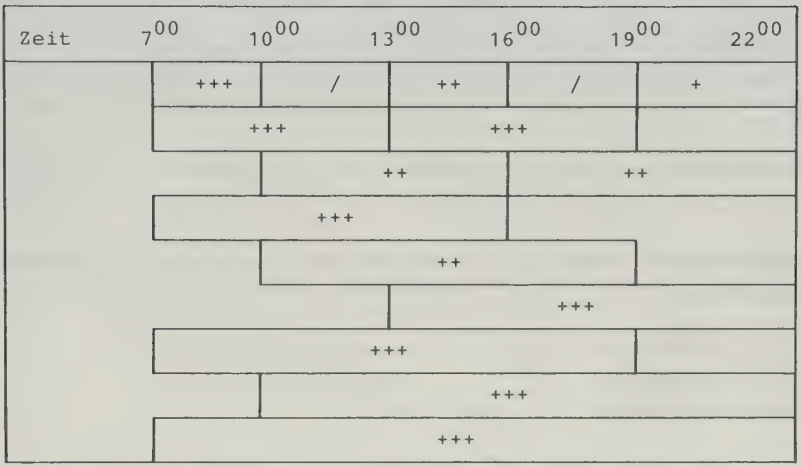
Tab.2: Cortisol: Alle alten Versuchspersonen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte ist für alle alten Versuchspersonen zwischen aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten nur zwischen 7^{00} und 10^{00} sowie 16^{00} und 19^{00} Uhr, bei allen anderen Intervallen mit Ausnahme desjenigen zwischen 10^{00} und 16^{00} Uhr immer gegeben.

Tab.3: Cortisol: Alle jungen Versuchspersonen



Legende siehe Tab.1

Während sich ein Abfall der Werte für alle jungen Versuchspersonen zwischen aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten nur zwischen 7^{00} und 10^{00}, 13^{00} und 16^{00} und 19^{00} und 22^{00} Uhr ergibt, ist ein solcher für alle anderen Zeitintervalle immer gegeben.

Tab.4: Cortisol: Alle alten gegen alle jungen Versuchspersonen zur selben Zeit

Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+++	/	/	/	/	/

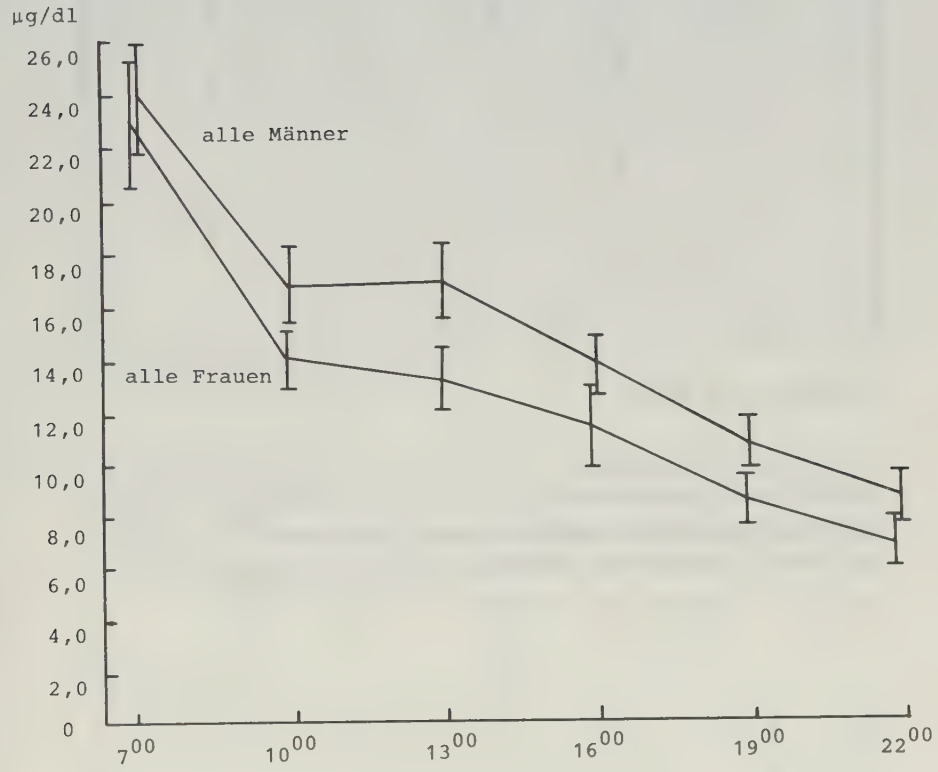
Unterschied von Werten zur selben Zeit zwischen zwei Probandengruppen.

+: $p < 0,05$
++: $p < 0,01$
+++: $p < 0,001$

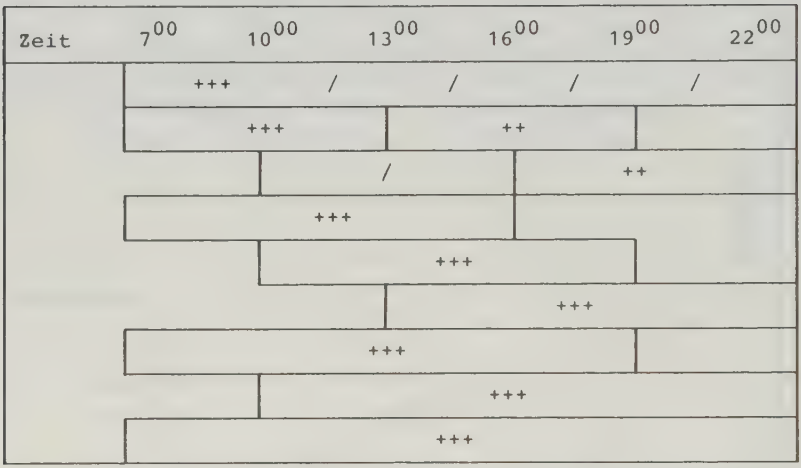
Beim Vergleich der beiden Kurven gegeneinander zur selben Zeit findet sich ein Unterschied um 7^{00} Uhr zugunsten höherer Werte bei den jungen Versuchspersonen.

Beim Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten ergibt sich kein Unterschied.

Abb.4: Cortisol: Alle Frauen gegen alle Männer



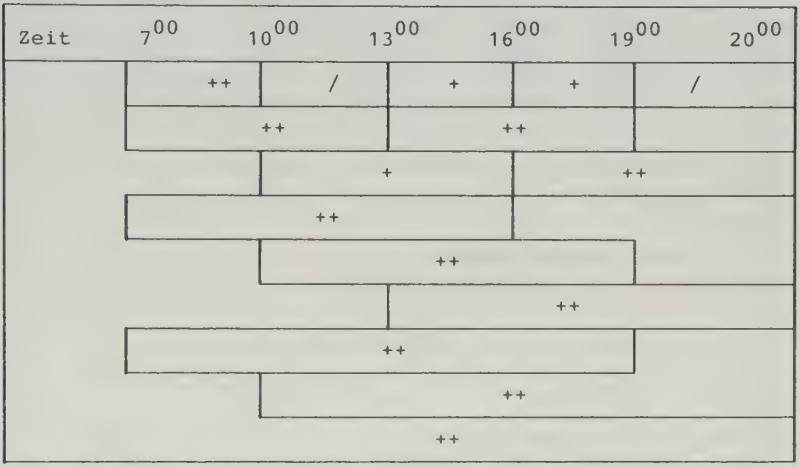
Tab.5: Cortisol: Alle Frauen



Legende siehe Tab.1

Während sich für alle Frauen ein Abfall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten nur zwischen 7^{00} und 10^{00} Uhr zeigt, ergibt sich ein solcher für alle anderen Intervalle mit Ausnahme des zwischen 10^{00} und 16^{00} Uhr.

Tab.6: Cortisol: Alle Männer



Legende siehe Tab.1

Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten ergibt sich für alle Männer ein Abfall nur zwischen 7^{00} und 10^{00}, 13^{00} und 16^{00} sowie 16^{00} und 19^{00} Uhr, während bei allen anderen Intervallen ein solcher immer gegeben ist.

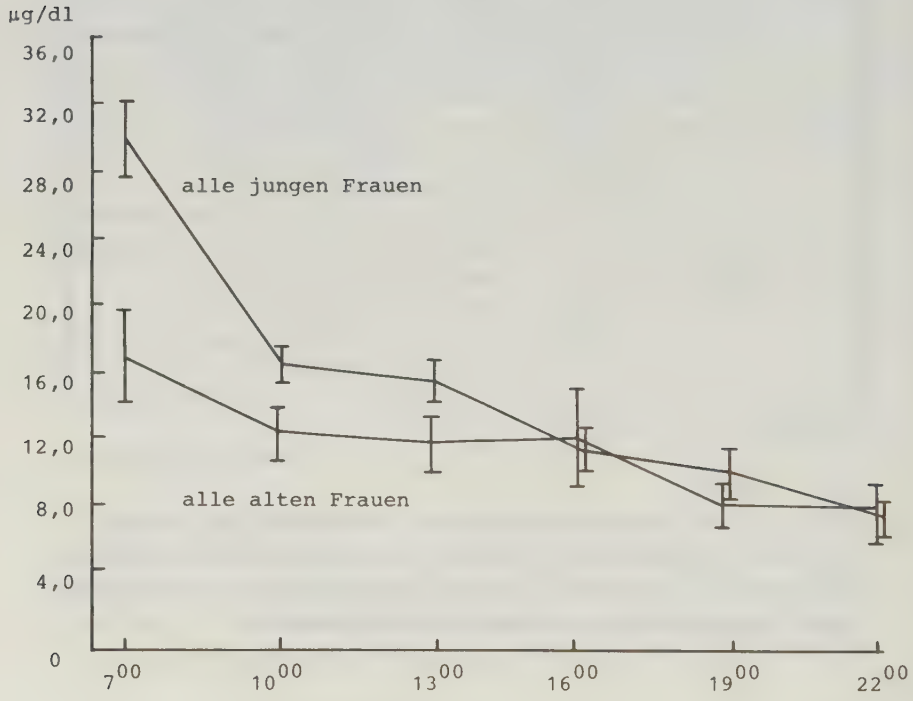
Tab.7: Cortisol: Alle Frauen gegen alle Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	/	/

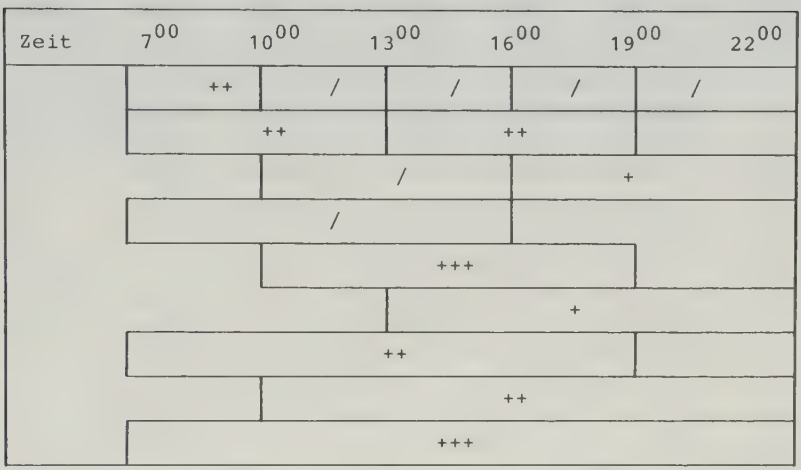
Legende siehe Tab.4

Beim Vergleich der beiden Kurven gegeneinander zur gleichen Zeit ergibt sich kein Unterschied.
Dasselbe gilt für die Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten.

Abb.5: Cortisol: Alle jungen gegen alle alten Frauen



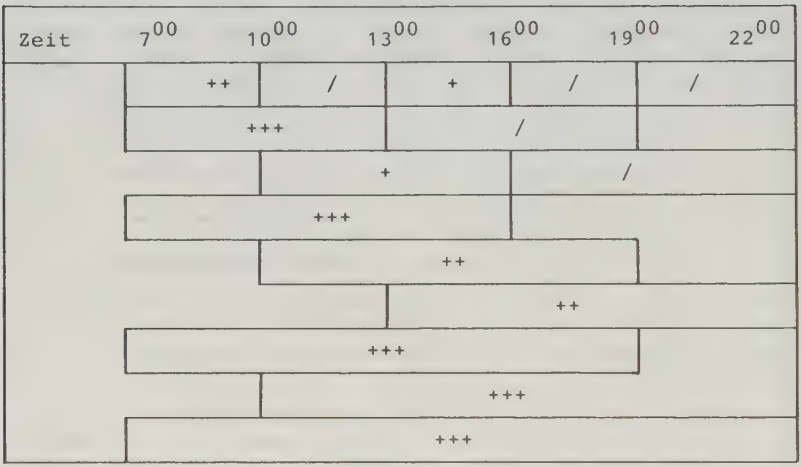
Tab.8: Cortisol: Alle alten Frauen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall für alle alten Frauen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten ist nur zwischen 7^{00} und 10^{00} Uhr gegeben. Bei den übrigen Intervallen fehlt er nur zwischen 7^{00} und 16^{00} sowie 10^{00} und 19^{00} Uhr.

Tab.9: Cortisol: Alle jungen Frauen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall für alle jungen Frauen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten ergibt sich zwischen 7^{00} und 10^{00} und 13^{00} und 16^{00} Uhr. Für alle anderen Intervalle ist ein solcher gegeben mit Ausnahme des zwischen 13^{00} und 19^{00} und des zwischen 16^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.10: Cortisol: Alle alten gegen alle jungen Frauen zur selben Zeit

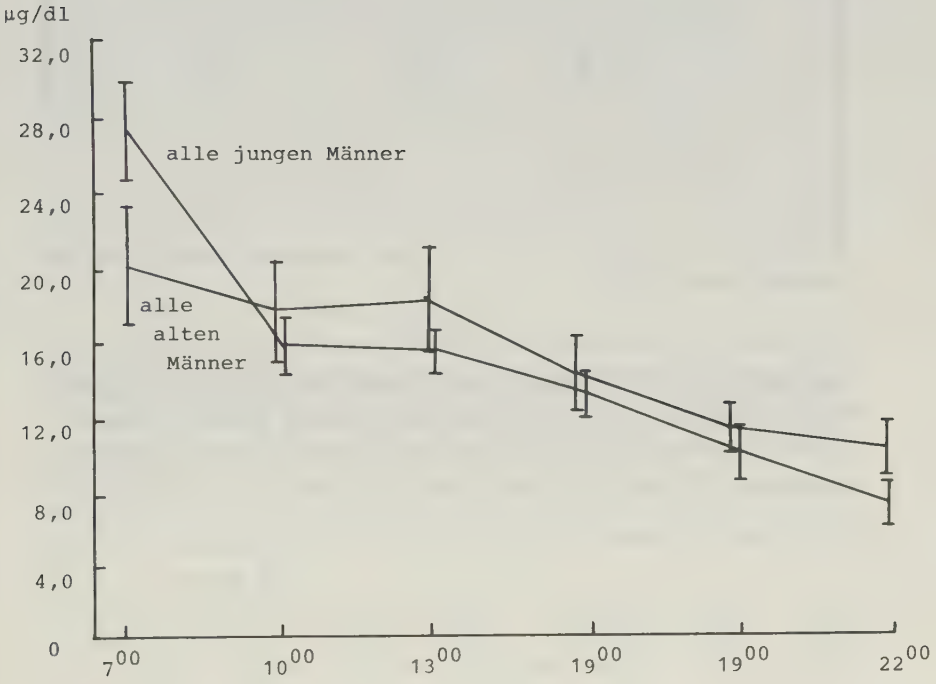
Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	++	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

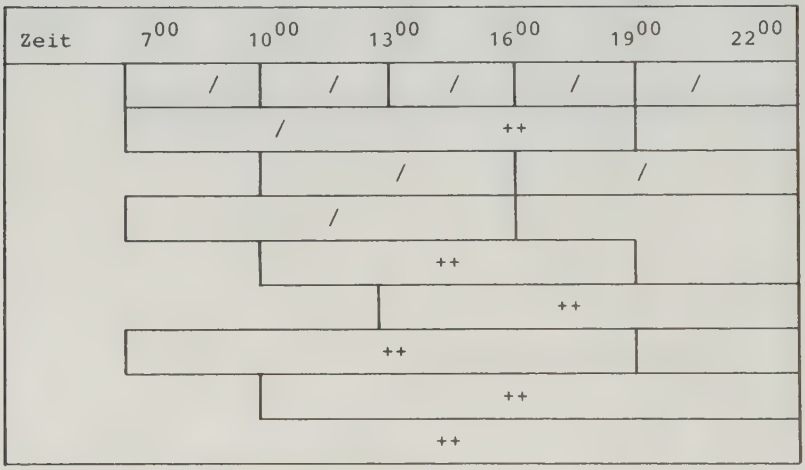
Zwischen den beiden Gruppen besteht ein Unterschied mit höheren Werten bei den jungen Frauen um 7^{00} Uhr.

Kein Unterschied ergibt sich beim Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten.

Abb.6: Cortisol: Alle alten gegen alle jungen Männer



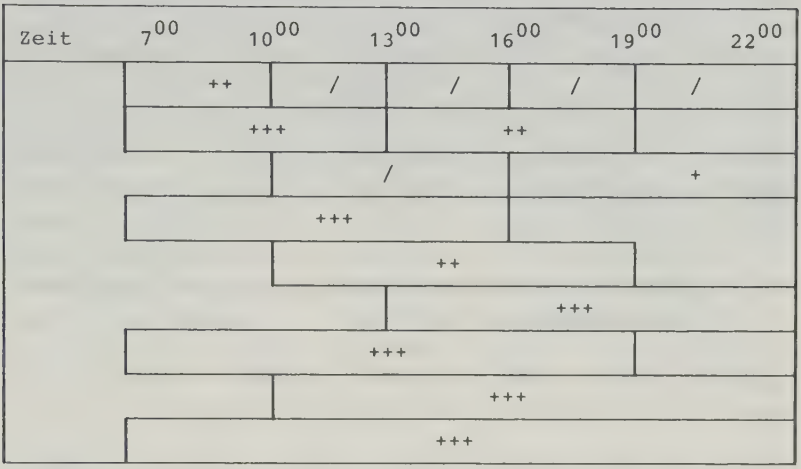
Tab.11: Cortisol: Alle alten Männer



Legende siehe Tab.1

Während sich ein Abfall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten für alle alten Männer nicht ergibt, findet sich ein solcher für die anderen Intervalle mit Ausnahme des zwischen 7^{00} und 13^{00}, 10^{00} und 16^{00}, 16^{00} und 22^{00} und 7^{00} und 16^{00} Uhr.

Tab.12: Cortisol: Alle jungen Männer



Legende siehe Tab.1

Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Entnahmezeiten findet sich für die jungen Männer ein Abfall nur zwischen 7^{00} und 10^{00} Uhr, während ein solcher zwischen den anderen Intervallen mit Ausnahme des zwischen 10^{00} und 16^{00} Uhr immer gegeben ist.

Tab.13: Cortisol: Alle alten gegen alle jungen Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

Zwischen den beiden Gruppen zur selben Zeit besteht kein Unterschied.
Ebenso verhält es sich mit den Mittelwerten aus den sechs Einzelwerten.

Tab.14: Cortisol: Alle jungen Frauen gegen alle jungen Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

Tab.15: Cortisol: Alle alten Frauen gegen alle alten Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

Beim Vergleich der Gruppen der jungen Frauen mit den jungen Männern zur selben Zeit sowie zwischen den Mittelwerten aus den sechs Einzelwerten ergibt sich kein Unterschied; ebenso verhält es sich zwischen der Gruppe der alten Frauen im Vergleich mit den alten Männern.

Mittels der Cosinormethode nach HALBERG ergaben sich folgende Mittelwerte der Untergruppen: M, A und Ø:

Tab.15: Mesor M ($\pm$ SE) und Amplitude A für Cortisol [µg/dl]

	Mesor M ($\pm$SE)	Amplitude (95% C.I.)
alle Frauen	14,4$\pm$0,9	6,1 ($\pm$1,8)
alle Männer	15,4$\pm$0,8	5,9 ($\pm$1,6)
alle alten Frauen	12,5$\pm$1,5	3,8 ($\pm$2,1)
alle jungen Frauen	16,3$\pm$0,8	8,6 ($\pm$2,8)
alle alten Männer	15,1$\pm$1,4	5,0 ($\pm$2,6)
alle jungen Männer	15,7$\pm$1,0	7,1 ($\pm$2,6)

Tab.16: Acrophase Ø (95% C.I.) für Cortisol

alle Frauen	-106^{o} (-19^{o},-129^{o})
alle Männer	-117^{o} (-97^{o},-142^{o})
alle alten Frauen	-121^{0} (-94^{o},-167^{o})
alle jungen Frauen	-49^{o} (-91^{o},-131^{o})
alle alten Männer	-130^{0} (-83^{o},-180^{o})
alle jungen Männer	-107^{o} (-90^{o},-130^{o})

Tab.17: Cortisol 1. Rhythmustest (M, A und Ø)
2. Unterschiede in der Amplitude A
3. Unterschiede im Mesor M

	1.	2.	3.
alle alten VP/ alle jungen VP	+	++	/
alle Frauen/ alle Männer	/	/	/
alle alten Frauen/ alle jungen Frauen	+	+	+
alle alten Männer/ alle jungen Männer	/	/	/
alle alten Frauen/ alle alten Männer	/	/	/
alle jungen Frauen/ alle jungen Männer	/	/	/

+ : $p < 0,05$
++ : $p < 0,01$
+++ : $p < 0,001$
/ : kein signifikanter Unterschied

Abb.7: Cortisol: Alte gegen junge Frauen

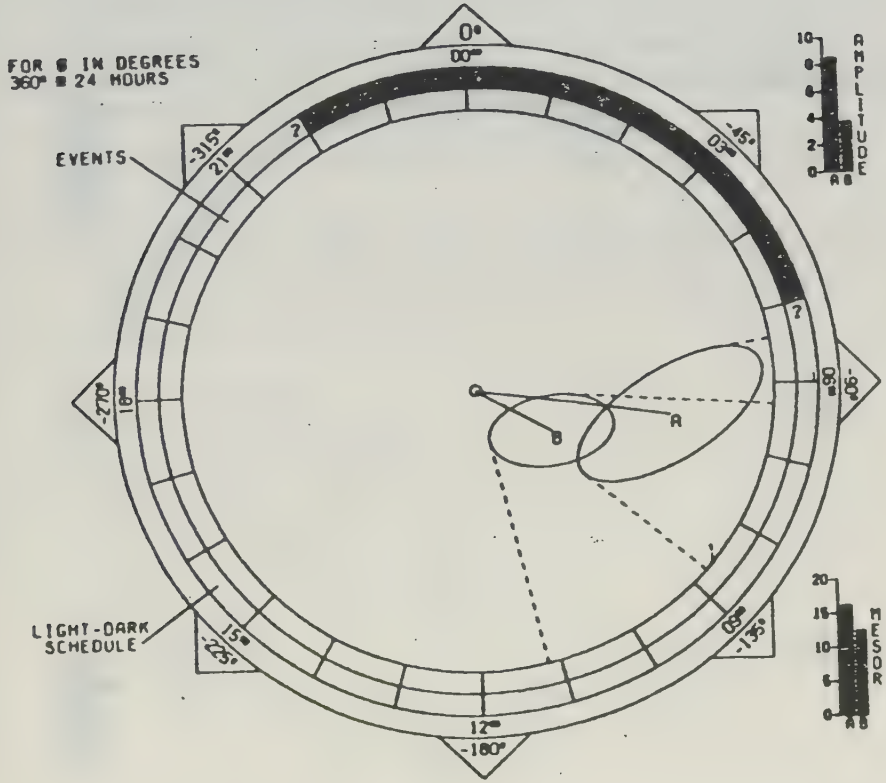
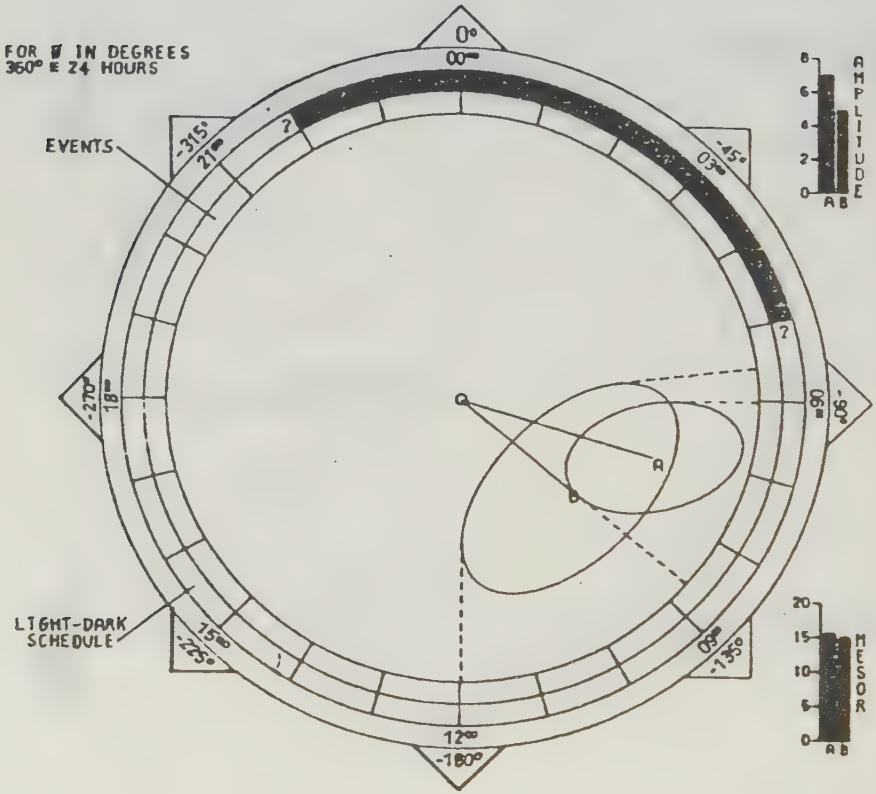


Abb.8: Cortisol: Alte gegen junge Männer



Es findet sich ein Unterschied der Mesoren im Vergleich der alten mit den jungen Frauen zugunsten der jungen (vgl. Abb.7), nicht aber beim Altersvergleich innerhalb der Gruppe der Männer (vgl. Abb.8).

Dasselbe gilt auch für die Amplitude, die außerdem im Vergleich aller alten mit allen jungen Versuchspersonen einen Unterschied zugunsten der jungen zeigt.

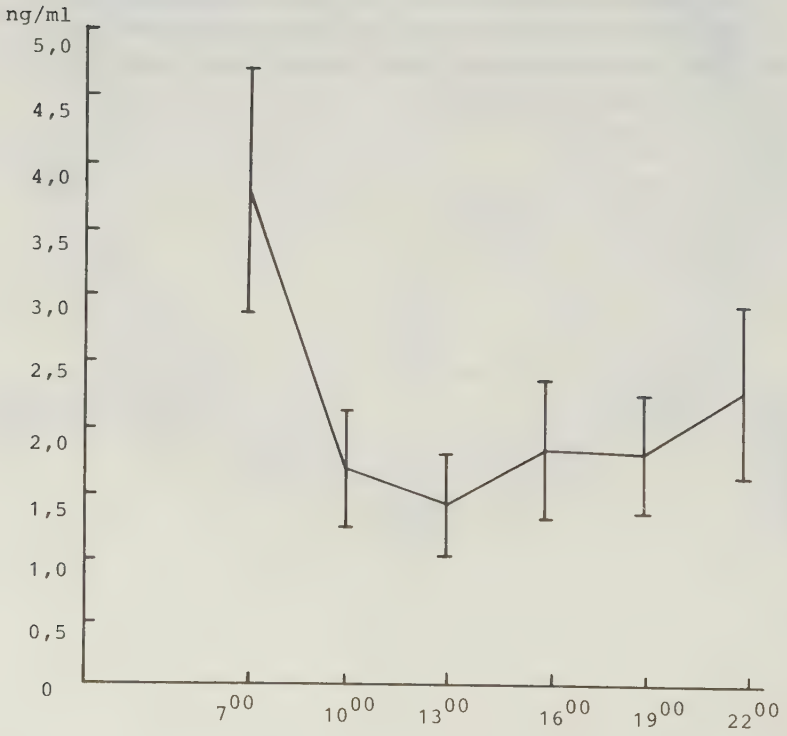
Gruppenunterschiede bezüglich der Acrophase ließen sich nicht sichern.

Die multivariate Analyse weist im Rhythmustest einen Unterschied wiederum zwischen alten und jungen Frauen und alten und jungen Versuchspersonen nach; dieser fehlt erneut zwischen alten und jungen Männern.

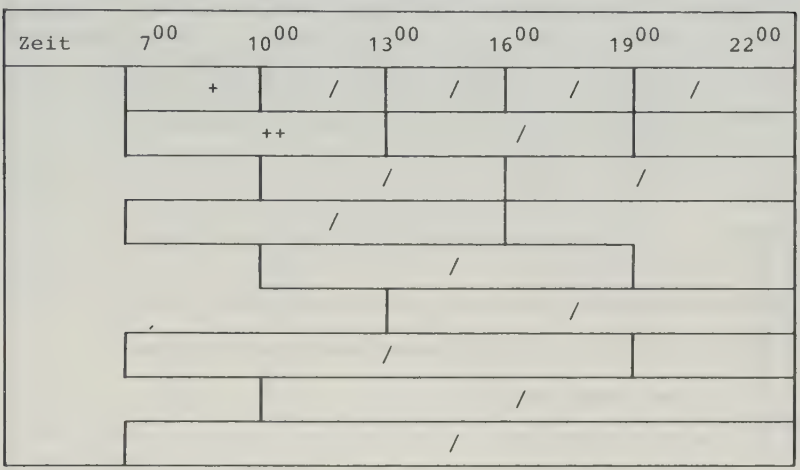
4.2 STH

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs liegt mit 2,2 ± 2,0 ng/ml im Bereich der als normal erachteten Werte von 0 - 5 ng/ml (6,34).

Abb.9: STH: Alle Versuchspersonen



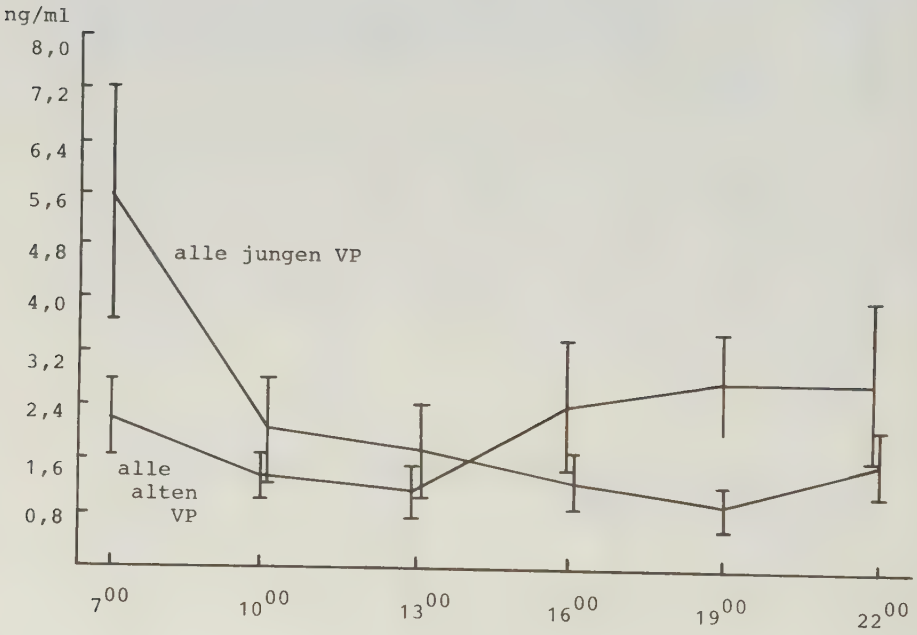
Tab.18: STH: Alle Versuchspersonen



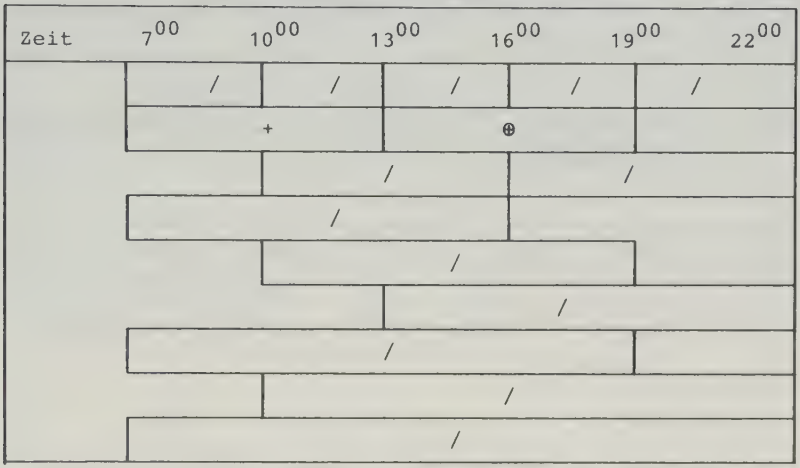
Legende siehe Tab.1

Ein Absinken der Werte ist nur zwischen 7^{00} und 10^{00} sowie 7^{00} und 13^{00} Uhr gegeben.

Abb.10: STH: Alle alten gegen alle jungen Versuchspersonen



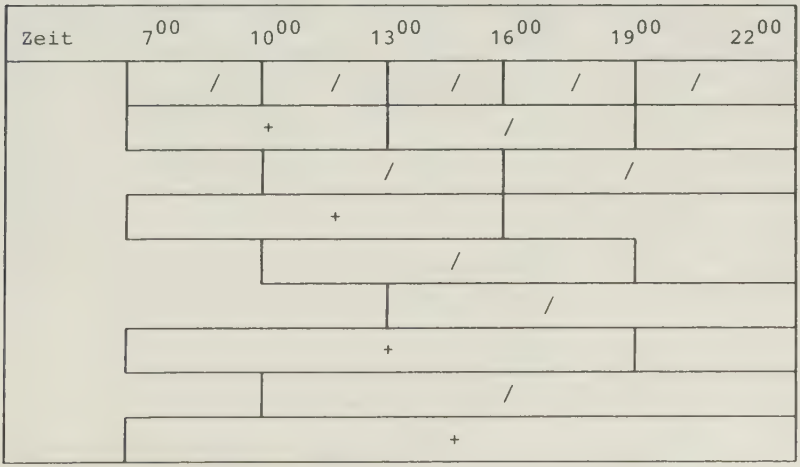
Tab.19: STH: Alle alten Versuchspersonen



Legende siehe Tab.1

Zwischen 7^{00} und 13^{00} Uhr ist ein Abfall, zwischen 13^{00} und 19^{00} Uhr ein Anstieg zu beobachten.

Tab.20: STH: Alle jungen Versuchspersonen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte zeigt sich zwischen 7^{00} und 13^{00}, 7^{00} und 16^{00}, 7^{00} und 19^{00} sowie 7^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.21: STH: Alle alten gegen alle jungen Versuchspersonen zur selben Zeit

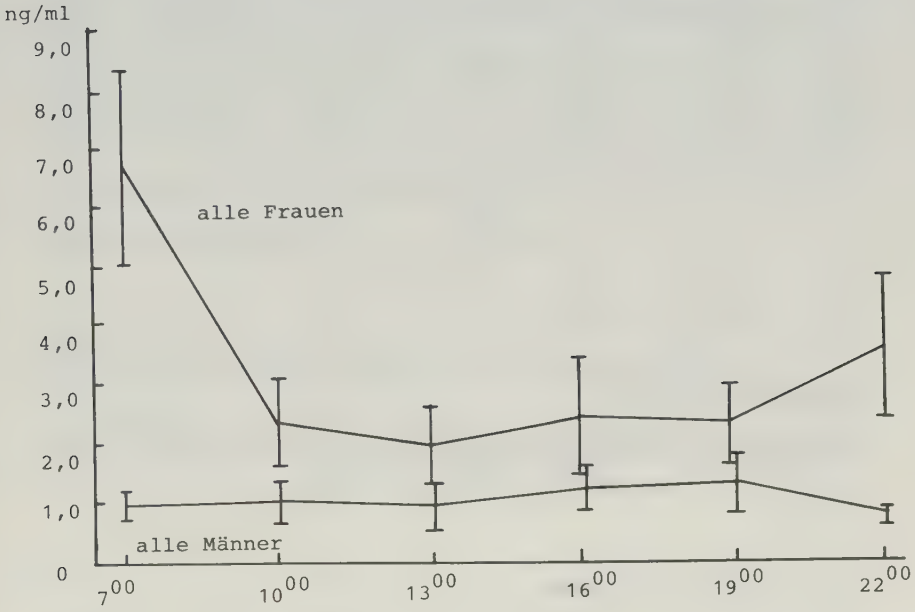
Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	+	/

Legende siehe Tab.4

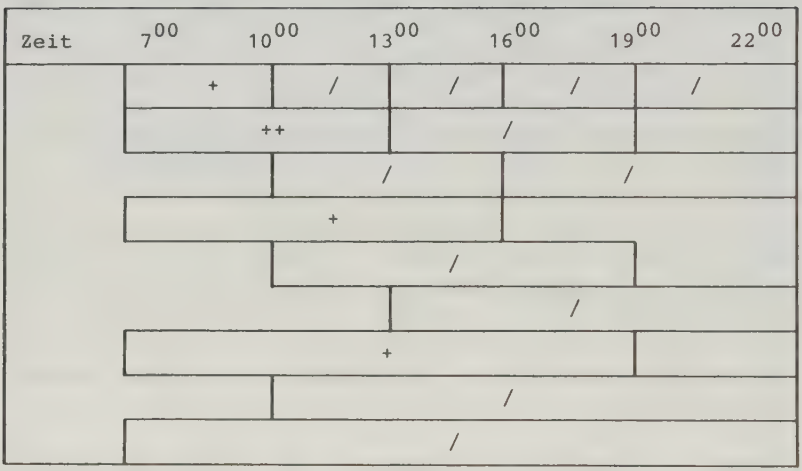
Beim Vergleich der beiden Kurven gegeneinander zur selben Zeit findet sich um 19^{00} Uhr ein Unterschied zugunsten höherer Werte bei den alten Versuchspersonen.

Keinen Unterschied ergibt der Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten.

Abb.11: STH: Alle Frauen gegen alle Männer



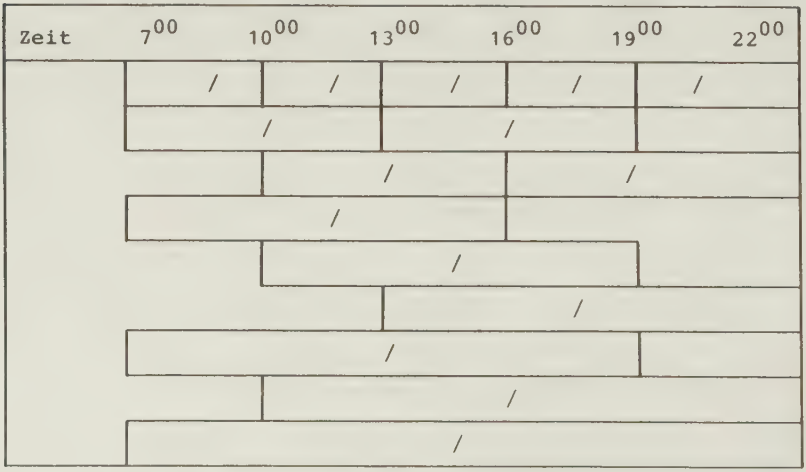
Tab.22: STH: Alle Frauen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte findet sich zwischen 7^{00} und 10^{00}, 9^{00} und 13^{00}, 7^{00} und 16^{00} und 7^{00} und 19^{00} Uhr.

Tab.23: STH: Alle Männer



Legende siehe Tab.1

Es ergibt sich in keinem Zeitintervall ein Abfall oder Anstieg der Werte.

Tab.24: STH: Alle Frauen gegen alle Männer zur selben Zeit

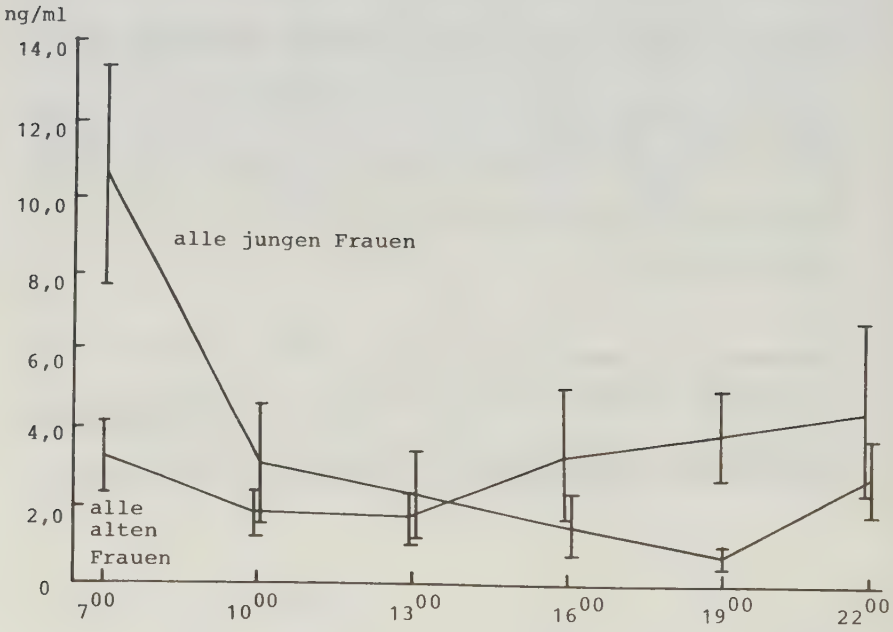
Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+	/	/	/	/	+

Legende siehe Tab.4

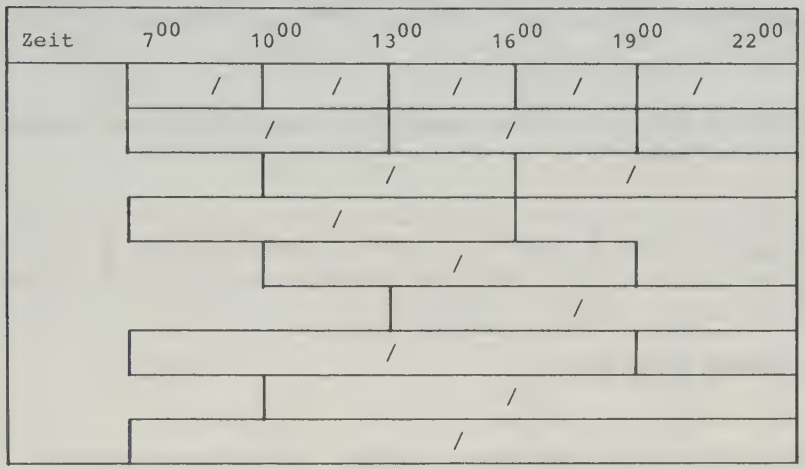
Zwischen Frauen und Männern besteht um 7^{00} und 22^{00} Uhr ein Unterschied zugunsten höherer Werte bei den Frauen.

Im Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten zeigt sich ein Unterschied zugunsten höherer Werte bei den Frauen.

Abb.12: STH: Alle alten gegen alle jungen Frauen



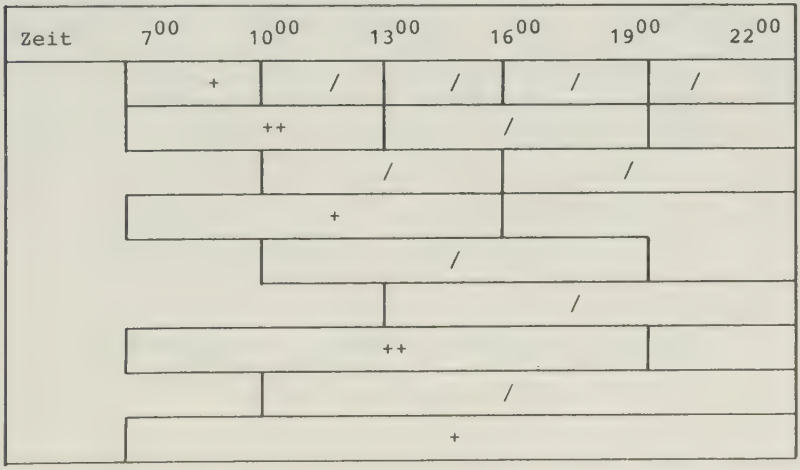
Tab.25: STH: Alle alten Frauen



Legende siehe Tab.4

In keinem Zeitintervall ergibt sich ein Anstieg oder Abfall der Werte.

Tab.26: STH: Alle jungen Frauen



Legende siehe Tab.4

Ein Abfall der Werte findet sich zwischen 7^{00} und 10^{00}, 7^{00} und 13^{00}, 7^{00} und 16^{00}, 7^{00} und 19^{00} sowie 7^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.27: STH: Alle alten gegen alle jungen Frauen zur selben Zeit

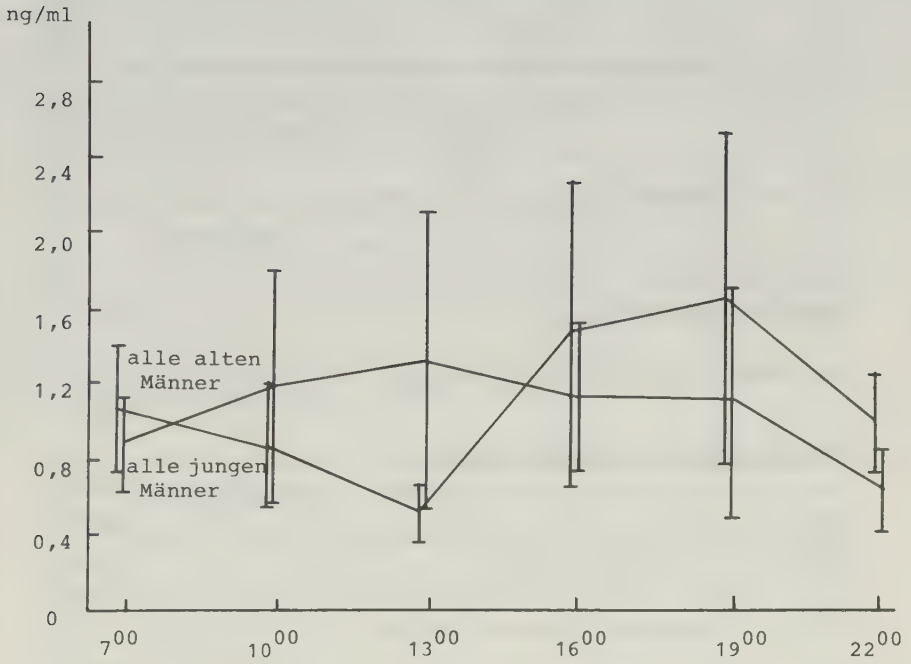
Zeit	7^{00}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+	/	/	/	+	/

Legende siehe Tab.4

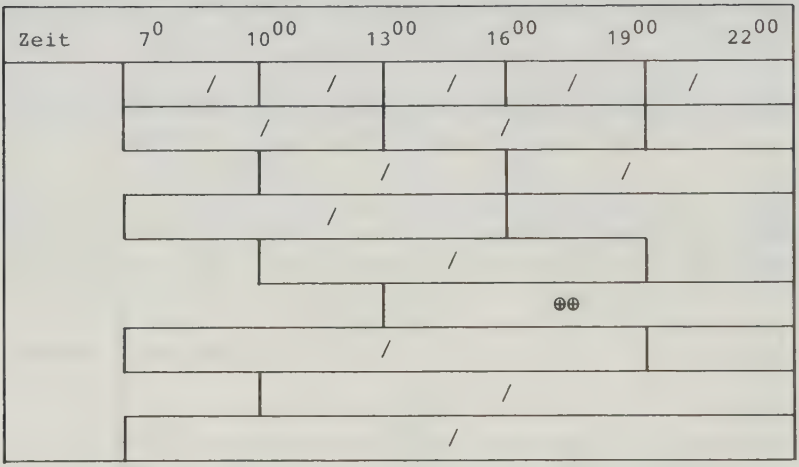
Ein Unterschied zwischen den beiden Kurven zur selben Zeit findet sich um 7^{00} Uhr zugunsten höherer Werte bei den jungen Frauen, um 19^{00} Uhr bei den alten Frauen.

Zwischen den Mittelwerten aus den sechs Einzelwerten ergibt sich kein Unterschied.

Abb.13: STH: Alle alten gegen alle jungen Männer



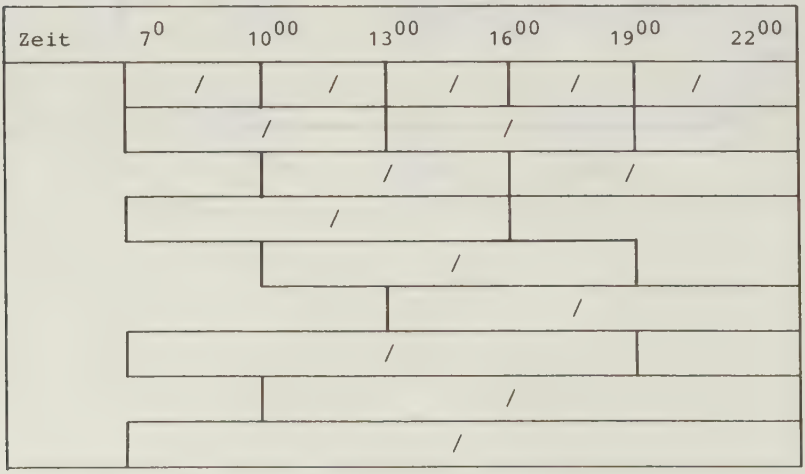
Tab.28: STH: Alle alten Männer



Legende siehe Tab.4

Es findet sich ein Anstieg zwischen 13^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.29: STH: Alle jungen Männer



Legende siehe Tab.4

Es findet sich in keinem Zeitintervall ein Anstieg oder Abfall der Werte.

Tab.30: STH: Alle alten gegen alle jungen Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

Zwischen den beiden Gruppen zur selben Zeit besteht nie ein Unterschied; der Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten ergibt keinen Unterschied.

Tab.31: STH: Alle jungen Frauen gegen alle jungen Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	++	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

Tab.32: STH: Alle alten Frauen gegen alle alten Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

Beim Altersvergleich zwischen den Geschlechtern ergibt sich um 7^{00} Uhr jeweils ein Unterschied zugunsten höherer Werte bei den Frauen.

Der Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten zeigt jeweils höhere Werte der Frauen.

Mittels der Cosinormethode nach HALBERG ergaben sich folgende Mittelwerte der Untergruppen: M, A und Ø.

Tab.33: Mesor M ($\pm$SE) und Amplitude A für STH ug/dl

	Mesor M ($\pm$SE)	Amplitude A (95% C.I.)
alle Frauen	4,2$\pm$0,6	2,6 ($\pm$2,4)
alle Männer	1,0$\pm$0,1	0,2
alle alten Frauen	3,8$\pm$0,8	1,6
alle jungen Frauen	4,7$\pm$1,0	4,6 ($\pm$3,8)
alle alten Männer	1,1$\pm$0,2	0,2
alle jungen Männer	0,9$\pm$0,2	0,4

Tab.34: Acrophase Ø (95% C.I.) für STH

alle Frauen	-54°	(-350°,-109°)
alle Männer	-243°	
alle alten Frauen	-356°	
alle jungen Frauen	-71°	(-39°,-114°)
alle alten Männer	-321°	
alle jungen Männer	-202°	

Tab.35: STH

1. Rhythmustest (M, A und Ø)
2. Unterschiede in der Amplitude A
3. Unterschiede im Mesor M

	1.	2.	3.
alle alten VP/ alle jungen VP	+	/	/
alle Frauen/ alle Männer	+++	+++	+++
alle alten Frauen/ alle jungen Frauen	+	/	/
alle alten Männer/ alle jungen Männer	/	/	/
alle alten Frauen/ alle alten Männer	+	/	++
alle jungen Frauen/ alle jungen Männer	++	++	+++

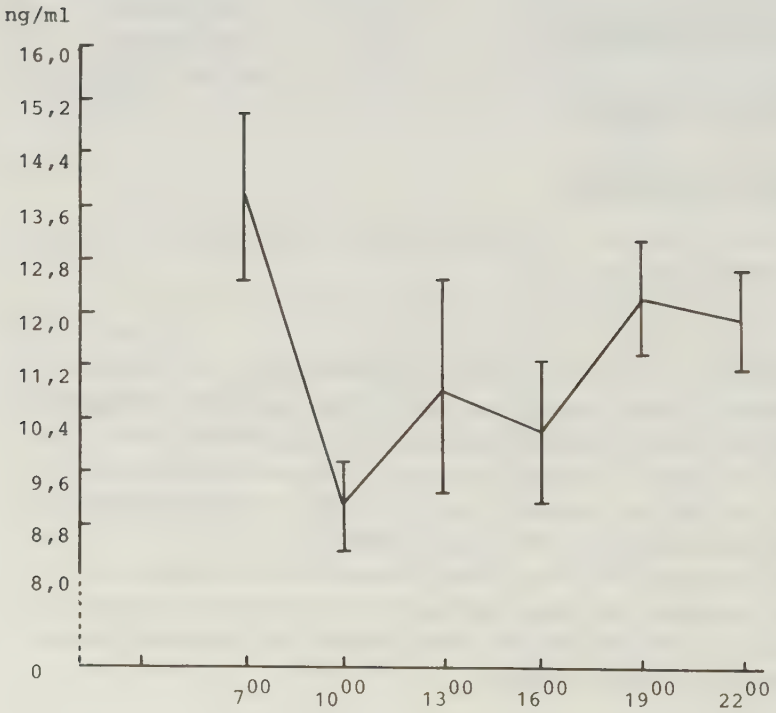
Legende siehe Tab.17

Es findet sich ein Unterschied der Mesoren jeweils zugunsten der Frauen sowohl bei Betrachtung aller Versuchspersonen als auch innerhalb der beiden Altersgruppen.
Beim Vergleich der Amplituden sind diese bei den Frauen höher als bei den Männern, in der Gruppe der jungen Versuchspersonen höher bei den jungen Frauen.
Der Rhythmustest zeigt einen Unterschied zwischen jung und alt, zwischen den Geschlechtern, zwischen alten und jungen Frauen, alten Frauen und alten Männern und zwischen jungen Frauen und jungen Männern.

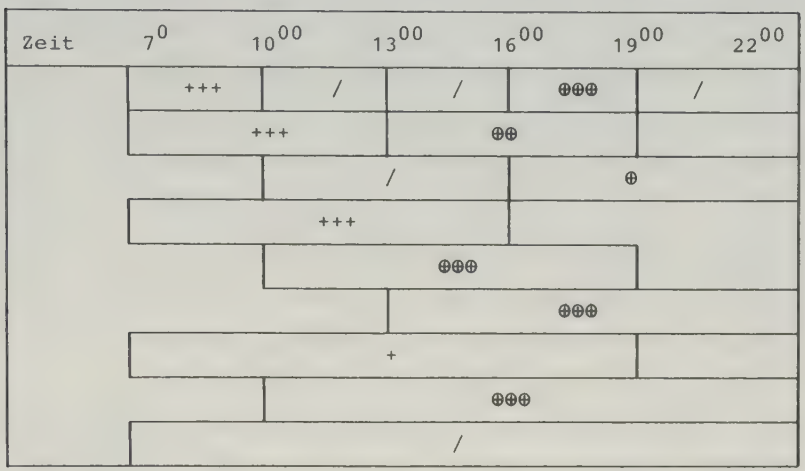
4.3 PROLAKTIN

Der Mittelwert für alle jungen Frauen von 12,4±2,7 ng/ml liegt im Bereich der normalen Werte von 2,3-15,9 ng/ml (29), der Mittelwert für alle alten Frauen von 11,9±2,2 ng/ml etwas über den normalen Werten von 0-9,6 ng/ml (29) und der Mittelwert für alle Männer von 9,8±4,4 ng/ml im Bereich der normalen Werte von 0,7-10,7 ng/ml (29).

Abb.14: Prolaktin: Alle Versuchspersonen



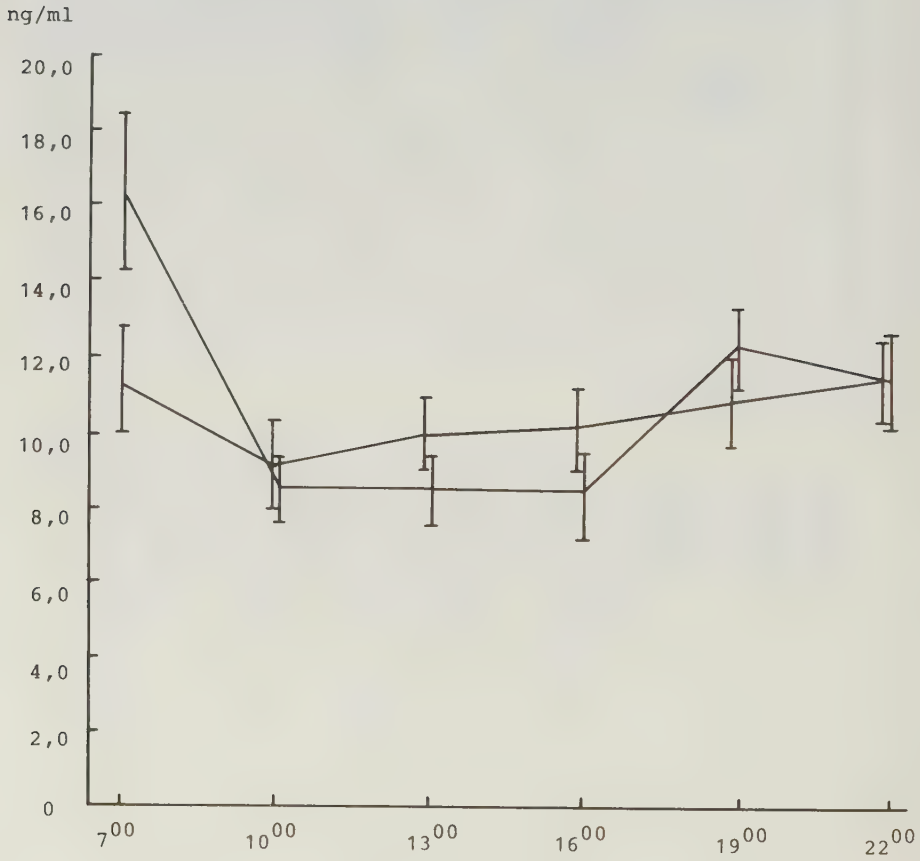
Tab.36: Prolaktin: Alle Versuchspersonen



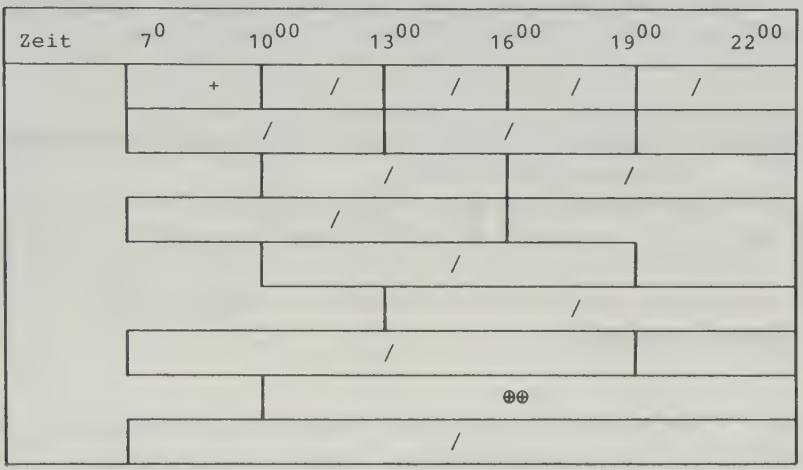
Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte findet sich zwischen 7^{00} und 10^{00}, 7^{00} und 13^{00}, 7^{00} und 16^{00} und 7^{00} und 19^{00} Uhr, ein Anstieg zwischen 16^{00} und 19^{00}, 13^{00} und 19^{00}, 16^{00} und 22^{00}, 10^{00} und 19^{00}, 13^{00} und 22^{00} und 10^{00} und 22^{00} Uhr.

Abb.15: Prolaktin: Alle jungen gegen alle alten Versuchspersonen



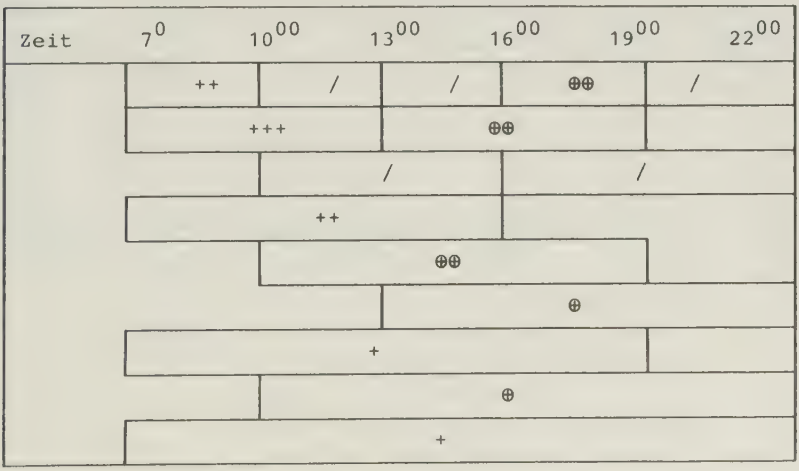
Tab.37: Prolaktin: Alle alten Versuchspersonen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte ereignet sich zwischen 7^{00} und 10^{00}, ein Anstieg zwischen 10^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.38: Prolaktin: Alle jungen Versuchspersonen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte zeigt sich in jedem Zeitintervall ab 7^{00} Uhr, ein Anstieg zwischen 16^{00} und 19^{00}, 13^{00} und 19^{00}, 10^{00} und 19^{00}, 13^{00} und 22^{00} und 10^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.39: Prolaktin: Alle alten gegen alle jungen Versuchspersonen zur selben Zeit

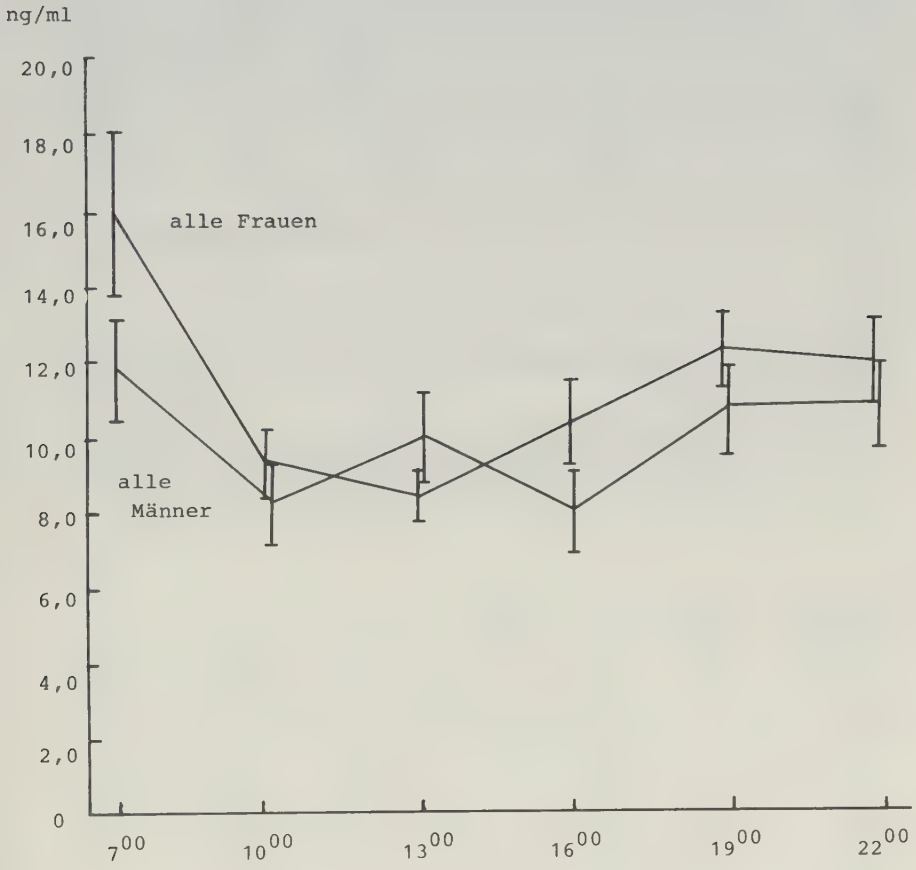
Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

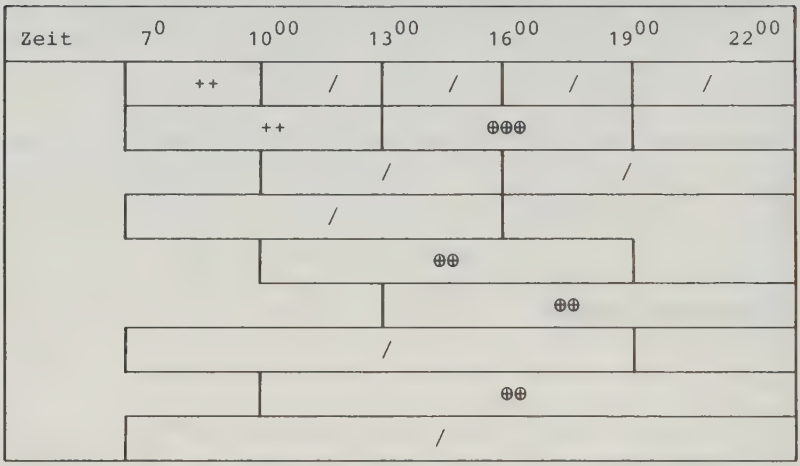
Um 7^{00} Uhr besteht zwischen den beiden Gruppen ein Unterschied zugunsten höherer Werte bei den jungen Versuchspersonen.

Beim Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten zeigt sich kein Unterschied.

Abb.16: Prolaktin: Alle Frauen gegen alle Männer



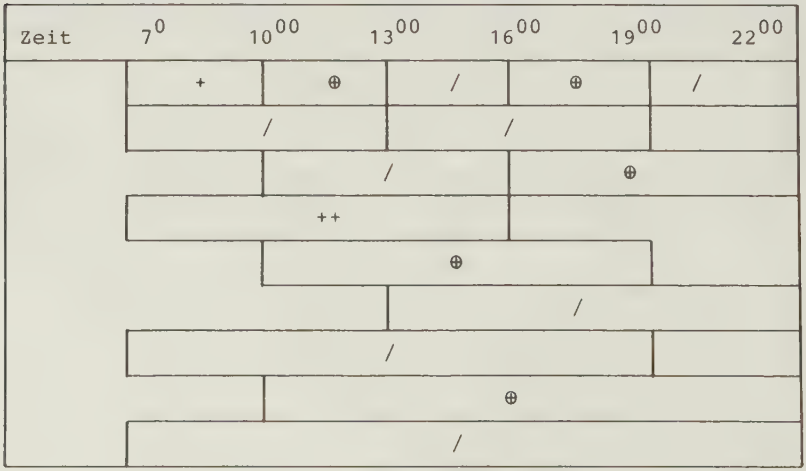
Tab.40: Prolaktin: Alle Frauen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte besteht zwischen 7^{00} und 10^{00}, 7^{00} und 13^{00} und 7^{00} und 16^{00}, ein Anstieg zwischen 13^{00} und 19^{00}, 10^{00} und 19^{00}, 13^{00} und 22^{00} und 10^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.41: Prolaktin: Alle Männer



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte findet sich zwischen 7^{00} und 10^{00} und 7^{00} und 16^{00}, ein Anstieg zwischen 10^{00} und 13^{00}, 16^{00} und 19^{00}, 10^{00} und 19^{00} und 10^{00} und 22^{00} Uhr.

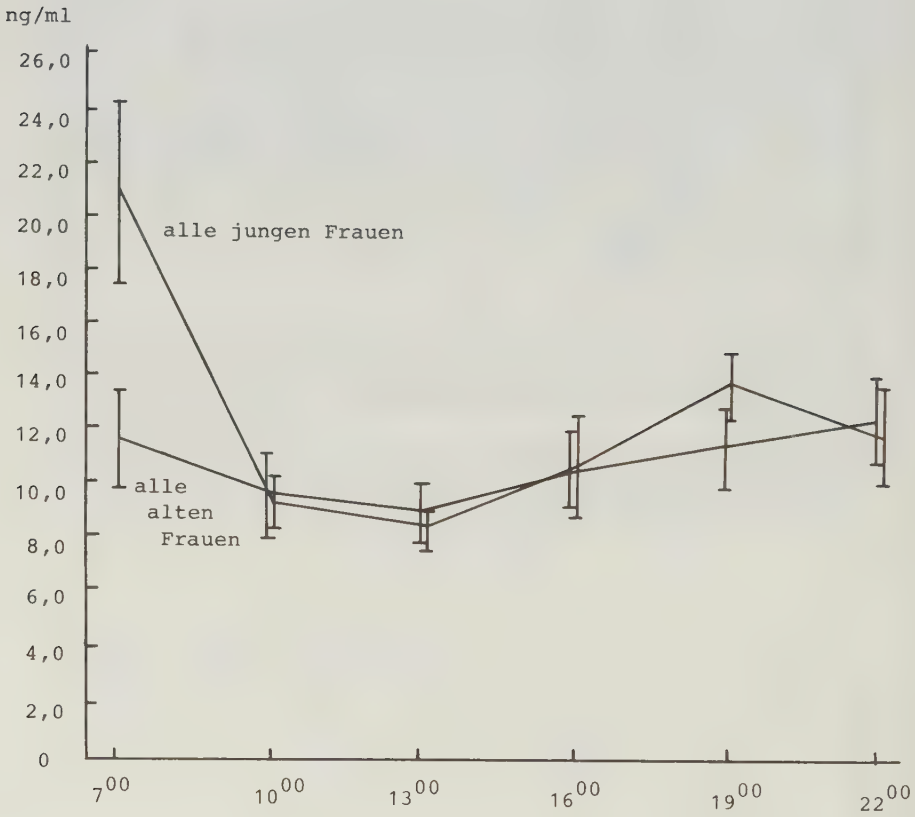
Tab.42: Prolaktin: Alle Frauen gegen alle Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+	/	/	+	/	/

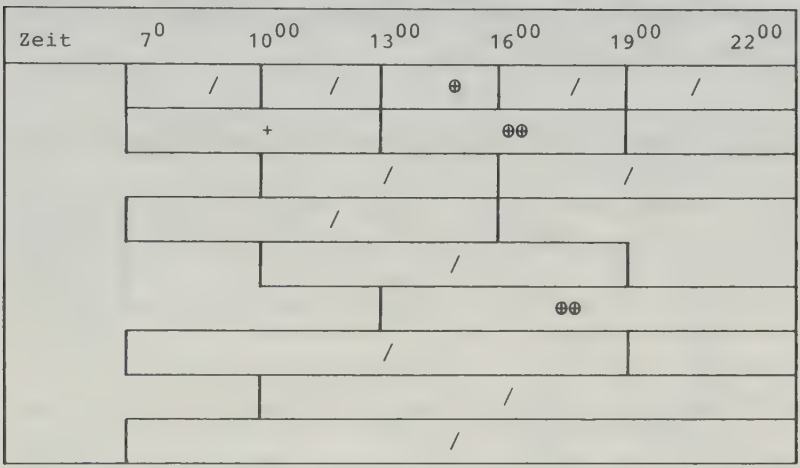
Legende siehe Tab.4

Beim Vergleich der beiden Gruppen findet sich ein Unterschied um 7^{00} und um 16^{00} Uhr jeweils zugunsten höherer Werte bei den Frauen.
Der Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten zeigt einen höheren Wert bei den Frauen.

Abb.17: Prolaktin: Alle jungen gegen alle alten Frauen



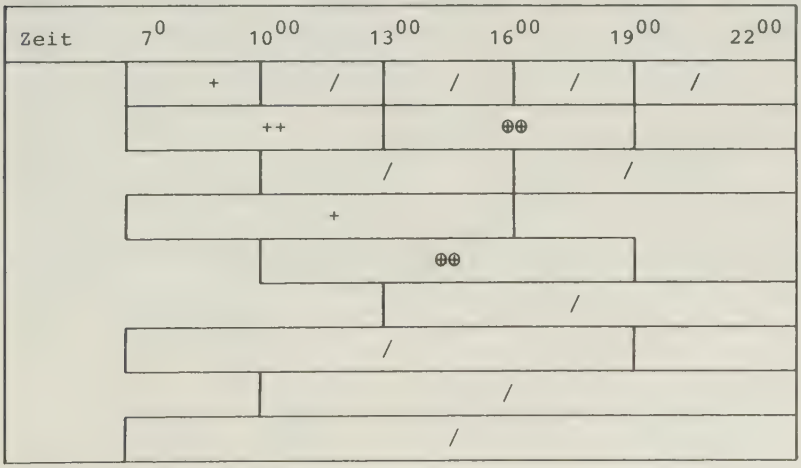
Tab.43: Prolaktin: Alle alten Frauen



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte ereignet sich zwischen 7^{00} und 13^{00}, ein Anstieg zwischen 13^{00} und 19^{00}, 13^{00} und 16^{00} und 13^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.44: Prolaktin: Alle jungen Frauen



Legende siehe Tab.1

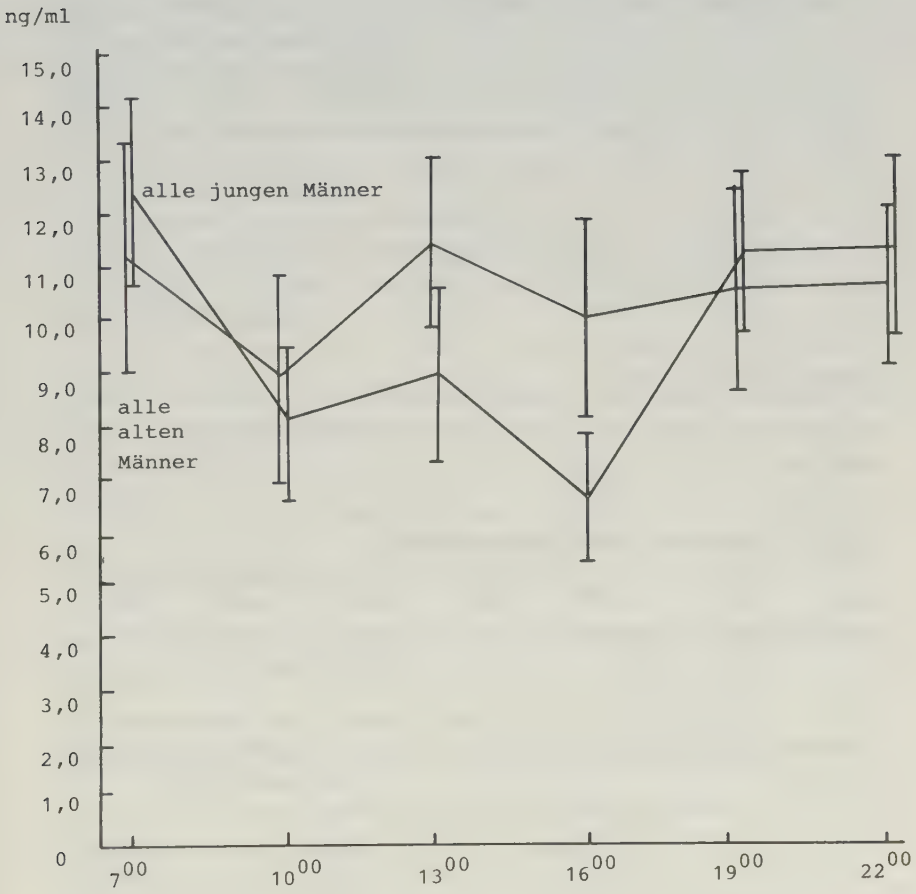
Ein Abfall der Werte zeigt sich zwischen 7^{00} und 10^{00}, 7^{00} und 13^{00} sowie 7^{00} und 16^{00}, ein Anstieg zwischen 13^{00} und 19^{00} sowie 10^{00} und 16^{00} Uhr.

Tab.45: Prolaktin: Alle alten gegen alle jungen Frauen zur selben Zeit

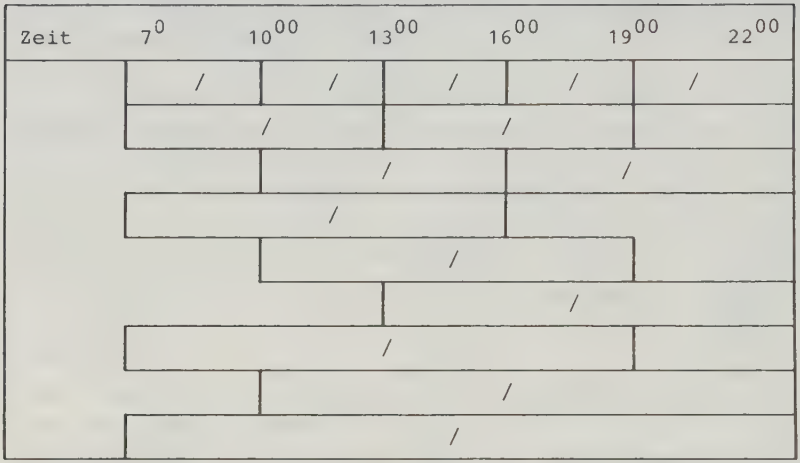
Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+	/	/	/	/	/

Um 7^{00} Uhr besteht ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten der jungen Frauen.
Der Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten ergibt keinen Unterschied.

Abb.18: Prolaktin: Alle alten gegen alle jungen Männer



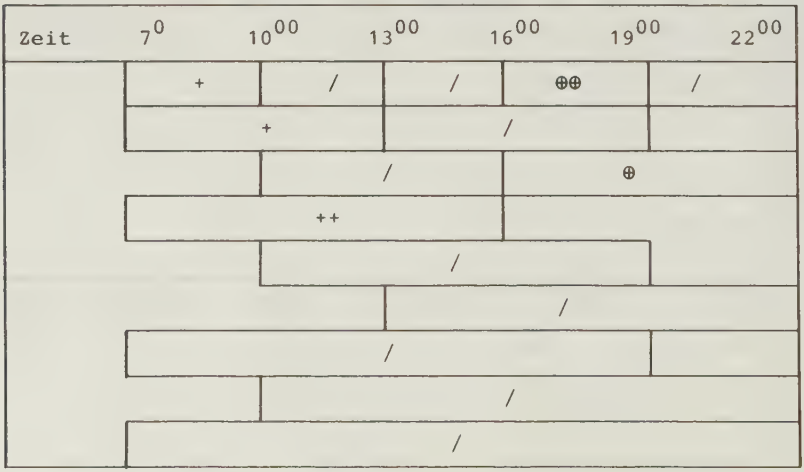
Tab.46: Prolaktin: Alle alten Männer



Legende siehe Tab.1

Zu keinem Zeitintervall ist ein Abfall oder Anstieg der Werte gegeben.

Tab.47: Prolaktin: Alle jungen Männer



Legende siehe Tab.1

Ein Abfall der Werte findet sich zwischen 7^{00} und 10^{00}, 7^{00} und 13^{00} und 7^{00} und 16^{00} Uhr, ein Anstieg zwischen 16^{00} und 19^{00} und 16^{00} und 22^{00} Uhr.

Tab.48: Prolaktin: Alle alten gegen alle jungen Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	/	/

Legende siehe Tab.4

Zwischen den beiden Gruppen zur selben Zeit sowie beim Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten ergibt sich kein Unterschied.

Tab.49: Prolaktin: Alle jungen Frauen gegen alle jungen Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	+	/	/	/	/	/

Legende sieht Tab.4

Ein Unterschied ergibt sich um 7^{00} Uhr zugunsten höherer Werte bei den jungen Frauen.

Tab.50: Prolaktin: Alle alten Frauen gegen alle alten Männer zur selben Zeit

Zeit	7^{0}	10^{00}	13^{00}	16^{00}	19^{00}	22^{00}
	/	/	/	/	/	+

Legende siehe Tab.4

Ein Unterschied findet sich um 22^{00} Uhr zugunsten höherer Werte bei den alten Frauen.

Der Vergleich der Mittelwerte aus den sechs Einzelwerten ergibt für beide Gruppenvergleiche keinen Unterschied.

Mittels der Cosinormethode nach HALBERG ergaben sich folgende Mittelwerte der Untergruppen: M, A und Ø:

Tab.51: Mesor M (±SE) und Amplitude A für Prolaktin [ng/ml]

	Mesor M (±SE)	Amplitude A (95% C.I.)
alle Frauen	13,3±0,7	3,7 (±2,2)
alle Männer	10,3±1,0	1,7 (±1,7)
alle alten Frauen	12,5±0,8	2,2 (±2,2)
alle jungen Frauen	14,0±1,2	5,5 (±4,9)
alle alten Männer	9,8±1,6	0,2
alle jungen Männer	10,7±1,3	3,2 (±3,0)

Tab.52: Acrophase Ø (95% C.I.) für Prolaktin

alle Frauen	-37° (-348°,-59°)
alle Männer	-30° (-302°,-94°)
alle alten Frauen	-12° (-286°,-103°)
alle jungen Frauen	-47° (-309°,-79°)
alle alten Männer	-359°
alle jungen Männer	-12° (-351°,-100°)

Tab.53: Prolaktin:

1. Rhythmustest (M, A und Ø)
2. Unterschiede in der Amplitude A
3. Unterschiede im Mesor M

	1.	2.	3.
Alle alten VP/ alle jungen VP	+++	++	/
alle Frauen/ alle Männer	/	++	+
alle alten Frauen/ alle jungen Frauen	/	++	/
alle alten Männer/ alle jungen Männer	/	+	/
alle alten Frauen/ alle alten Männer	/	+	/
alle jungen Frauen/ alle jungen Männer	/	+	/

Legende siehe Tab.17

Beim Vergleich der Mesoren findet sich nur ein Unterschied zwischen Männern und Frauen zugunsten der Frauen.

Die Amplitude zeigt im Altersvergleich immer einen Unterschied zugunsten der Jugend (alle alten/alle jungen VP, alle jungen Frauen/alle alten Frauen, alle jungen Männer/alle alten Männer), beim Geschlechtervergleich zugunsten der Frauen (alle Frauen/alle Männer, alle alten Frauen/alle alten Männer, alle jungen Frauen/alle jungen Männer).

Der Rhythmustest weist einen Unterschied nur zwischen allen alten und allen jungen Versuchspersonen nach.

5. D I S K U S S I O N

5.1 CORTISOL

Wie schon erwähnt, war bereits 1943 die Periodik der Ketosteroidausscheidung entdeckt worden (40).

Dieser Tagesrhythmus mit höchsten Werten am Morgen und niedrigsten um Mitternacht ist seitdem immer wieder beschrieben worden. Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen damit in voller Übereinstimmung.

Weiter bejahen unsere Ergebnisse die Erhaltung des Cortisolrhythmus im Alter; schon 1968 gewannen SERIO, ROMANO, de MAGISTRIS und GUISTI (49) bei der Untersuchung von 53 Versuchspersonen (25 alten, davon 16 Männer und 9 Frauen im Durchschnittsalter von 73,5 Jahren, und 28 jungen, davon 18 Männer und 10 Frauen im Durchschnittsalter von 33 Jahren), die klinisch und laborchemisch unauffällig waren, dieses Ergebnis. Sie entnahmen Blut um 8^{00}, 12^{00}, 16^{00} und 0^{00} Uhr und bedienten sich bei der statistischen Berechnung der Cosinormethode, die auch als 'mikroskopische Methode oder Analyse' bezeichnet wird. Mittels der herkömmlichen Statistik, der 'makroskopischen Analyse', kamen SILVERBERG, RIZZO und KRIEGER (50) 1968 bei 16 alten Versuchspersonen (8 Frauen und 8 Männern im Alter von 72 bis 95 Jahren), die weder Herz-, Nieren- noch Lebererkrankungen aufwiesen, bei Blutentnahmen um 8^{00}, 12^{00}, 16^{00}, 20^{00} und 0^{00} Uhr zu dem Ergebnis eines bis auf eine Ausnahme vorhandenen Rhythmus. GRAD, ROSENBERG, LIBERMAN, TRACHTENBERG und KRAL (18) fanden bei 23 alten Versuchspersonen (10 Männern und 13 Frauen im Durchschnittsalter von 83 Jahren), die weder psychiatrisch noch zuckerkrank waren, bei Entnahmen um 8^{00}, 14^{00} und 19^{00} Uhr normale Werte.

BLICHERT TOFT (7) verglich 1971 28 alte Versuchspersonen (je 14 Männer und Frauen im Durchschnittsalter von 82 Jahren), die weder endokrine, noch cerebrovaskuläre, noch Herzkrankheiten, noch Laborparameter außer der Norm aufwiesen, mit einer Gruppe von 25 jungen Versuchspersonen (14 Frauen und

11 Männern zwischen 18 und 30 Jahren). Die Entnahmen erfolgten um 7^{00}, 12^{00}, 19^{00} und 0^{00} Uhr und ergaben keinen Altersunterschied im Cortisolrhythmus. 1975 beobachteten COLUCCI, D'ALESSANDRO, BELLASTELLA und MOTALBETTI (11) an 18 gesunden alten Versuchspersonen, d.h. ohne endokrine, Nieren- oder Stoffwechselerkrankungen, mit einem Durchschnittsalter von 73,1 Jahren bei Entnahmen um 6^{00}, 12^{00}, 18^{00} und 0^{00} Uhr einen Rhythmus wie bei gesunden Erwachsenen. Die Berechnung erfolgte mittels der Cosinormethode.

Was die Höhe der Cortisolkonzentration im Altersvergleich angeht, so finden wir mittels der Cosinormethode im Gegensatz zu BLICHERT-TOFT (7) einen Unterschied des Mesors innerhalb der Gruppe der Frauen zugunsten der jungen. Diesen Unterschied sowie einen weiteren zugunsten der jungen Versuchspersonen im gesamten Altersvergleich zeigt auch die herkömmliche Statistik im wichtigen 7^{00} Uhr-Morgenwert, die Cosinoranalyse auch noch im Amplitudenvergleich und im Rhythmustest.

Diese Ergebnisse sind unter dem Vorbehalt zu sehen, daß für die beiden Altersgruppen etwas verschiedene Bedingungen bestanden, was den Tagesablauf anging. Während die jungen Versuchspersonen vor der ersten Blutentnahme immerhin den Weg von ihren Wohnungen zur Klinik hinter sich hatten, also unter physischer und psychischer Belastung standen, lagen die alten Versuchspersonen überwiegend bis 6^{30} Uhr im Bett, als die Verweilkanüle gelegt wurde. Dies relativiert sicher die von uns gefundenen Unterschiede; die Tatsache, daß dies nur für Frauen, nicht aber für Männer nachweisbar war, wäre dann nur mit einer stärkeren Stressreaktion der jüngeren Frauen allein zu erklären.

Einen Geschlechterunterschied im Cortisolrhythmus konnten wir ebenso wie schon BLICHERT-TOFT (7) bei alten und GRAD, ROSENBERG und LIBERMAN (18) bei jungen Versuchspersonen nicht finden.

Einen verminderten Cortisolumsatz im Alter dagegen beschrieben WEST, BROWN, SIMONS, CARTER, KUMAGAI und ENGLERT (56)

schon 1961, wofür sich als Erklärung ein verminderter Stoffwechsel anbietet. ROMANOFF, MORRIS, WELCH, RODRIGUEZ und PINCUS (44) berichteten im selben Jahr vom Zusammenhang zwischen dem verminderten Cortisolverbrauch und dem im Alter stattfindenden Muskelschwund, wobei sich das Verhältnis der 17-Ketosteroide (mg/24 Stunden) zum Creatinin (g/24 Stunden) mit zunehmendem Alter nicht verändert.

Dagegen fanden SERIO, PIOLANTI, CAPELLE, De'MAGISTRIS, RICCI, ANZALONE und GIUSTI (48) 1969 bei Cortisolumsatzstudien mit radioaktiv markiertem Cortisol an 10 alten Versuchspersonen (5 Männern und 5 Frauen über 70 Jahre) im Vergleich mit 9 jungen Versuchspersonen (4 Männern und 5 Frauen von 25 bis 35 Jahren), die alle klinisch gesund waren, keine Altersunterschiede.

5.2 STH

Die Rolle des Schlafes bezüglich der STH-Sekretion ist unter 1.1 abgehandelt. Da wir keine Nachtwerte besitzen, gilt es, die Werte bei Tage zu betrachten.

Unsere Ergebnisse der herkömmlichen Statistik zeigen einmal einen Abfall für alle Versuchspersonen zwischen dem Morgen- und dem Vormittagswert; dasselbe gilt auch für die Gruppe der Frauen und die der jungen Frauen.

Die Einzelkurven der Gruppe aller Männer, der jungen und der alten Männer weisen weder einen Anstieg noch einen Abfall auf; dies gilt auch für die alten Frauen. Es sind demnach die jungen Frauen allein, die den Abfall des Morgenwertes bedingen. Neben diesem Altersunterschied im Morgenwert der Frauengruppe ergibt sich noch ein weiterer um 19^{00} Uhr, diesmal zugunsten der alten Frauen. Dieser Unterschied findet sich auch beim Vergleich aller alten mit allen jungen Versuchspersonen. Der erste Schlaf vor der 19^{00} Uhr-Abnahme bei den alten Versuchspersonen könnte dafür als Erklärung dienen.

Die Cosinoranalyse ermittelt unter dem Aspekt des Altersvergleiches im Rhythmustest einen Unterschied ebenfalls zwischen alt und jung und innerhalb der Gruppe der Frauen. Mesoren und Amplituden unterschieden sich nicht signifikant. CARLSON, GILLIN, GORDON und SNYDER (10) fanden 1972 bei der Untersuchung des STH-Rhythmus im Altersvergleich, daß dieser bei sechs klinisch gesunden jüngeren Versuchspersonen (Alter 20 bis 44 Jahre) immer gegeben war, während er unter sechs vergleichbaren älteren Versuchspersonen (Alter 52 bis 73 Jahre) bei vier Probanden keinen Anstieg im Schlaf zeigte. Die Entnahmen erfolgten vom Schlafbeginn bis zum nächsten Morgen in 30- bis 60-minütigen Abständen.

BAZZARE, JOHANSON, HUSEMAN, VARMA und BLIZZARD (4) ermittelten 1975 bei sechs älteren Versuchspersonen (Alter 61 bis 69 Jahre) eine verminderte Sekretion nach bekannten STH-Sekretionsstimuli (körperliche Belastung, L-Dopa, Schlaf) im Vergleich zu jüngeren Versuchspersonen (Alter 23 bis 29 Jahre). An 19 älteren Versuchspersonen (Alter 61 bis 81 Jahre) erhielten D'AGATA, VIGNERI und POLOSA (1) 1971 bei nur sieben einen nächtlichen STH-Anstieg auf Werte über 5 ng/ml. Bei allen war der Unterschied zwischen Morgen- und durchschnittlichen Nachtwerten nicht signifikant. Sowohl transversale Studien an 11 jüngeren (Alter 18 bis 48 Jahre) und 8 älteren Versuchspersonen (Alter 61 bis 73 Jahre) bei 4- bis 7-maliger Blutabnahme als auch longitudinale an drei jungen Männern (Alter 18 bis 29 Jahre) und vier alten Männern (Alter 56 bis 72) bei 5- bis 12-maliger Blutentnahme an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen zeigen den Verlust der STH-Rhythmizität bei den alten Versuchspersonen; weder deutliche Nachtspitzen noch herausragende Sekretionsperioden wurden beobachtet.

FINKELSTEIN, BOYAR, ROFFWARG, KREAM und HELLMAN (15) sahen 1972 einen kontinuierlichen Abfall des STH von höchsten Werten bei Kindern und Heranwachsenden (4 präpubertäre Buben von 8 bis 15 Jahren als Kindergruppe, 4 Buben und 6 Mädchen von 9 bis 20 Jahren als Gruppe der Heranwachsenden) bis zu niedrigsten oder fehlenden Werten bei älteren Versuchsperso-

nen (5 Frauen und 4 Männer im Alter von 23 bis 62 Jahren).

Dagegen zeigen unsere an einer größeren Anzahl von Versuchspersonen gewonnenen Werte keinen Unterschied der Mittelwerte aller alten verglichen mit allen jungen Versuchspersonen; dies gilt auch für die Mesoren der Cosinoranalyse. Diese zeigt im Rhythmustest einen Unterschied zwischen alt und jung sowie einen Altersunterschied innerhalb der Gruppe der Frauen, wobei bemerkenswert ist, daß die Mittelwerte der alten und jungen Frauen sich nicht unterscheiden ($3,4 \pm 2,3$ ng/ml für die alten, $3,5 \pm 2,3$ ng/ml für die jungen Frauen). Innerhalb der Gruppe der Männer ist kein Altersunterschied zu finden.

Bei Betrachtung der Geschlechtsunterschiede mit der herkömmlichen Statistik zeigt sich dieser eindrucksvoll: Einmal sind die Unterschiede der Mittelwerte der Frauen und Männer deutlich zu erkennen ($3,5 \pm 2,2$ ng/ml für die Frauen, $1,1 \pm 0,8$ ng/ml für die Männer), zum zweiten finden wir innerhalb der einzelnen Altersgruppen jeweils höhere Morgenwerte der Frauen. Diese Ergebnisse bestätigt die Cosinoranalyse: Die Mesoren sind signifikant höher für alle Frauen und innerhalb der Altersgruppen zugunsten der Frauen, ebenso die Amplituden mit Ausnahme der Gruppe der alten Versuchspersonen.

So ist ein Unterschied im Rhythmustest zwischen jung und alt und zwischen jungen und alten Frauen durch die höheren Morgenwerte der jungen Frauen erklärbar; denn die Mittelwerte zeigen zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied, der allerdings beim Mesorenvergleich der Cosinoranalyse vorhanden ist, was die Grenzen der Vergleichbarkeit beider Methoden aufzeigt.

Niedrigere Werte bei alten Frauen im Vergleich zu jungen beschrieben 1973 VIDALON, KHURANA, CHAE, GEGICK, STEPHAN, NOLAN und DANOWSKI (52).

Eine Erklärung findet diese Tatsache wohl in der Hormonumstellung der Postmenopause.

5.3 PROLAKTIN

Wie schon unter 1.1 angeführt, ergeben sich die höchsten Prolaktinwerte in den frühen Morgenstunden.

Dies ist für unsere Werte bezüglich des Gesamtkollektivs aller Frauen, aller jungen Versuchspersonen und aller jungen Frauen ebenfalls gültig. Die Männergruppe sowie deren Altersuntergruppen haben für 7^{00} und 22^{00} Uhr nahezu gleiche Werte (Mittelwerte für alle Männer um 7^{00} Uhr $11,3 \pm 6,1$ ng/ml, um 22^{00} Uhr $10,7 \pm 5,0$ ng/ml; für alle alten Männer um 7^{00} Uhr $10,3 \pm 6,7$ ng/ml, um 22^{00} Uhr $10,0 \pm 4,7$ ng/ml; für alle jungen Männer um 7^{00} Uhr $12,4 \pm 5,7$ ng/ml, um 22^{00} Uhr $11,4 \pm 5,5$ ng/ml).

Da die höchsten Werte im Tagesablauf vor unserer ersten Entnahme liegen, nämlich zwischen 5^{00} und 7^{00} Uhr (36,38,46), kann es sein, daß uns so die Spitzenwerte entgingen. Ein Abfall, wenn nicht zwischen 7^{00} und 10^{00} Uhr, so doch zwischen 7^{00} und 13^{00} Uhr, ereignete sich nur bei den alten Männern nicht. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den genannten Autoren (36,38,46), wobei zu erwähnen ist, daß NOKIN, VEKEMANS, L'HERMITE und ROBYN (36) ihre Ergebnisse 1972 an 19 gesunden Versuchspersonen (12 nicht schwangeren Frauen im Alter von 19 bis 44 Jahren und 7 Männern im Alter von 23 bis 64 Jahren in jeweils vierständigen Entnahmeintervallen) gewannen, SASSIN, FRANTZ, WEITZMAN und KAPEN (46) 1972 an nur 6 Versuchspersonen (3 Frauen und 3 Männern) und PARKER, LAWRENCE, ROSSMAN und VANDERLAAN (38) an nur 5 gesunden jungen Erwachsenen (4 Männern und einer Frau), beide in jeweils 20-minütigen Entnahmen (wegen der kurzen Halbwertszeit des Prolaktin von 15 bis 20 Minuten).

Während die genannten Autoren keine bestimmte Rhythmik am Tage feststellen konnten, ergaben unsere Werte zwischen 7^{00} und 19^{00} Uhr für alle Versuchspersonen, alle jungen Versuchspersonen, alle Frauen und alle jungen Frauen einen Anstieg, der nicht durch den bekannten Schlafanstieg zu erklären ist und vor allem bei den jungen Frauen ausgeprägt ist. Zwischen

10^{00} und 22^{00} Uhr stiegen neben diesen Gruppen auch die Werte aller alten Versuchspersonen und aller Männer an.

Zum Thema Altersunterschiede im Prolaktinspiegel ließen sich keine Veröffentlichungen finden. Mit der herkömmlichen Statistik ergibt sich ein solcher um 7^{00} Uhr zugunsten der jungen Versuchspersonen im Vergleich mit den alten und der jungen Frauen im Vergleich mit den alten.

Deutlicher zeigt dies die Cosinoranalyse: Zwar ergibt sich hinsichtlich der Mesoren kein Altersunterschied, jedoch zeigen die Amplitudenvergleiche eine viel größere Schwingung der Werte um den Mittelwert in der Jugend hier besonders bei jungen Frauen. Ebenso erbringt der Rhythmustest einen deutlichen Altersunterschied.

Dies gibt zu der Vermutung Anlaß, daß der Prolaktinrhythmus im Alter zwar erhalten bleibt, aber in der Jugend ausgeprägter ist.

NOKIN, VEKEMANS, L'HERMITE und ROBYN (36) ermittelten den Faktor 1,5, was das Verhältnis der Prolaktinwerte zwischen Männern und nicht schwangeren Frauen angeht. FRANTZ (17) ermittelte bei je 51 Frauen und Männern im Alter von 18 bis 62 Jahren ungefähr den selben Faktor.

Unsere Ergebnisse zeigen zwischen allen Frauen und Männern um 7^{00} und um 16^{00} Uhr signifikante Unterschiede sowie um 7^{00} Uhr zwischen den jungen Frauen und den jungen Männern (Mittelwerte für alle Frauen von den sechs Tageswerten: $12{,}2 \pm 3{,}8$ ng/ml, für alle Männer $9{,}8 \pm 4{,}4$ ng/ml, für die jungen Frauen $12{,}4 \pm 2{,}7$ ng/ml, für die jungen Männer $9{,}8 \pm 3{,}8$ ng/ml).

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

An 19 jungen und 19 alten Versuchspersonen wurde die Tagesperiodik von Cortisol, STH und Prolaktin anhand sechsmaliger Messung während eines Tages mittels Radioimmunoassay bestimmt.

Cortisol: Alle Probandengruppen hatten einen erhaltenen Tagesrhythmus. Bei den alten Frauen erwies sich die Schwingung um den Tagesmittelwert (Amplitude) sowie der Tagesmittelwert (Mesor) als erniedrigt.

STH: Frauen hatten gegenüber Männern deutlich höhere Tagesmittelwerte (Mesoren). Der Unterschied wird im Alter weniger deutlich. Globale Unterschiede zwischen jung und alt ließen sich nur bei Frauen sichern.

Prolaktin: Die Tagesrhythmik bleibt im Alter erhalten; es findet sich aber bei alten Probanden beiderlei Geschlechts eine Amplitudenreduktion. Frauen hatten insgesamt höhere Werte als Männer.

Die drei untersuchten Hormone zeigen also auch im Alter tagesrhythmische Schwankungen, wobei allerdings deren Ausmaß vor allem bei Frauen eine Reduktion erfährt. Tagesdurchschnittswerte und Gipfelzeitpunkte bleiben im wesentlichen unverändert.

Sofern es eine 'Innere Uhr' des Menschen gibt, tickt diese im Alter allenfalls leiser und mit weniger weiten Schwingungen des Pendels, nicht aber langsamer oder schneller. Die Befunde werden mit den Angaben in der Literatur verglichen.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) D'AGATA, R., VIGNERI, R., POLOSA, P.: Chronobiological study of growth hormone secretion in man: Its relation to sleep-wake cycles and to increasing age. In: Scheving, L.E., et al., Ed.: Chronobiologie. S.81-87, Igaku Shoin, Tokio (1971)

2) ALFORD, F.P., BAKER, H.W.G., PATEL, Y.C., RENNIE, G.C., BURGER, H.G., HUDSON, B.: Temoral patterns of circulating hormons as assessed by continous blood sampling. J. Clin. Endocr. 36, 108-116 (1973)

3) ASCHOFF, J.: Circadiane Rhythmen im endocrinen System. Klin. Wschr. 56, 425-435 (1978)

4) BAZZARE, T.L., JOHANSON, A.J., MUSEMAN, C.A., VARMA, N.M., BLIZZARD, R.M.: Human growth hormone changes with age. S.261-70, in: Pecile, A., und E.E. Müller, eds.: Growth hormone and relatet peptides. Excerpta Medica, Amsterdam (1975)

5) BECK, U., BREZINOWA, V., HUNTER, W.M., OSWALD, J.: Plasma growth hormone and slow-wave-sleep increase after interruption of sleep. J. Clin. Endocr. 40, 812-815 (1975)

6) BERSON, S.A., und R.S. YALOW: Human growth hormone labelled with radioaktive iodine at high specific activity. S.60, in: Pecile, A., und E.E. Müller, Ed.: Growth hormone. Excerpta Medica, Amsterdam (1968)

7) BLICHERT.TOFT, M.: Assessment of serum corticotrophin concentration and its nyctohemeral rhythm in the aging. Geront. Clin. 13, 215-220 (1971)

8) BOYAR, R.M.: Sleep-relatet endocrine rhythms. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 56, 373-386 (1978)

9) BUCKLER, J.M.H.: Spontaneous variations in serum growth hormone levels. Acta Endocr., 342-351 (1970)

10) CARLSON, H.E., GILLIN, J.C., GORDON, P., SNYDER, F.: Absensce of sleep-relatet growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegely. J. Clin. Endocr. 34, 1102-1105 (1972)

11) COLUCCI, C.F., D'ALESSANDRO, B., BELLASTELLA, A., MONTALBETTI, N.: Circadian rhythm of plasma cortisol. Geront. Clin. 17, 89-95 (1975)

12) DEMENT, W.C., und N. KLEITMANN: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movement, body mobility and dreaming. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 9, 673-690 (1957)

13) DESCOVICH, G.C., MONTALBETTI, N., KÜHL, J.F.W., RIMONDI, S., HALBERG, F., CEREDI, C.: Age and catecholamine rhythms. Chronobiologica 1, 163-171 (1974)

14) FARMER, R.W., und C.E. Pierce: Plasma cortisol determination: Radioimmunoassay and competitive protein binding compared. Clin. Chem. 20/4, 411-414 (1974)

15) FINKELSTEIN, J.W., BOYAR, R.M., ROFFWARG, H.P., KREAM, J., HELLMAN, L.: Age-relatet change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. J. Clin. Endocr. 35, 665-670 /1972)

16) FOSTER, L.B., und T.R. DUNN: Single-antibody technique for Radioimmunoassay of cortisol in unextractede serum on plasma. Clin. Chem. 20/3, 365-368 (1974)

17) FRANTZ, A.G.: The assay and regulation of prolactin in humans. Adv. Exp. Med. Biol. 80, 95-133 (1977)

18) GRAD, B., ROSENBERG, G.M., LIBERMAN, M., TRACHTENBERG, J., KRAL, V.A.: Diurnal variation of the serum cortisol level of geriatric subjects. J. Gerontol. 26, 351-357 (1971)

19) GROSS, R., und P. SCHÖLMERICH: Lehrbuch der Inneren Medizin. S.742, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1977)

20) GROSS, R., und P. SCHÖLMERICH: Lehrbuch der Inneren Medizin. S.751, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1977)

21) HALBERG, F., ENGELI, M., HAMBURGER, C., et al.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronosation. Acta Endocrin. 50 (suppl. 103), 5 (1965)

22) HALBERG, F., TONG, Y.L., JOHNSON, E.A.: Circadian system phase - an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative exemples. S.20, in: Mayersbach, H. von, ed.: he Cellular Aspect of Biorhythms. Springer Verlag, Berlin (1967)

23) HALBERG, F., HAUS, E., CORDOSO, S.S., SCHEVING, L.E., KÜHL, J.F.W., SHIOTSUKA, R., ROSENE, G., PAULY, J.E., RUNGE, W., SPALDING, J.F., LEE, J.K., GOOD, R.A.: Toward a chronotherapy of neoplasma: Tolerance of treatment depends upon host rhythms. Experientia Basel 29, 909-934 (1973)

24) HALBERG, F.: When to treat: Indian J. Cancer 12, 1-20 (1975)

25) HALBERG, F., GUPTA, B.D., HAUS, E., HALBERG, E., DEKA, A.C., NELSON, W., SOTHERN, R.B., CORNELISSEN, G., LEE, J.K., LAKUTA, D.J., SCHEVING, L.E., BURNS, E.R.: Steps toward a cancer chronopolytherapy. S.151-196, in: Proc. XIVth International Congress of Therapeutics, Montpellier, France, L'Expansion Scientifique Francais (1977)

26) HALBERG, F., und W. NELSON: Chronobiologic Optimization of aging. In: Samis, H.V. jr., und S. Capobiano, eds.: Aging and biological rhythms. S.5-56, Plenum Publishing Corporation (1978)

27) HELLMAN, L., NAKADA, F., CURTI, J., WEITZMAN, E.D., KREAM, J., ROFFWARG, H., ELLMAN, S., FUKUSHIMA, D.K., GALLAGHER, T.F.: Cortisol is secretet episodocally by

normal man. J. Clin. Endocr. 30, 411-422 (1970)

28) HONDA, Y., TAKAHASHI, S., AZUMI, K., IRIE, M., SAKUMA, M., TSUSHIMA, T., SHIZUME, K.: Growth hormone sekretion during nocturnal sleep in normal subjects. J. Clin. Endocr. 29, 20-29 (1969)

29) HWANG, P., GUYDA, H., FRIESEN, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. Proc. Nat. Sci. USA 68/8, 1902-1906 (1971)

30) JENSEN, H.K., und M. BLICHERT-TOFT: Serum corticotrophin, plasma cortisol and urinary excretion of 17-ketogenic steroids in the elderly (age group: 66-94 years). Acta Endocrinol. 66, 25-34 (1971)

31) KOWARSKI, A.R., THOMPSON, C., MIGEON, C.J., BLIZZARD, R.M.: Determination of integrated plasma concentrations and true secretion rates of human growth hormone. J. Clin. Endocr. 32, 356 ff (1971)

32) KRIEGER, D.T., ALLEN, W., RIZZO, F., KRIEGER, H.P.: Characterisation of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J. Clin. Endocr. 32, 266-284 (1971)

33) LAKUTA, D.J., HAUS, E., HALBERG, F.: Habitual circadian timing of growth hormone (STH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), Insulin, cortisol and glucose in human serum. In: Aschoff, J., et al., eds.: Chronobiological aspects of endocrinology. S.185-192, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1974)

34) MELANI, F., GRÖSCHEL-STEWART, U., LAWECKI, J.: Radio-immunoassay of human growth hormone using the double antibody technique. Acta Endocrinol. 57, 549 ff (1968)

35) MENZEL, W.: Über den heutigen Stand der Rhythmuslehre in der Medizin. Z. Altersforsch. 6, 26-121 (1952)

36) NOKIN, J., VEKEMANS, M., L'HERMITE, M., ROBYN, C.: Circadian Periodicity of serum prolactin concentration in man. Br. Med. J. 3, 561-562 (1972)

37) ORTH, O.N., ISLAND, D.P., LIDDLE, G.W.: Eyperimentals alterations of the circadian rhythm in plasma cortisol /17-OHCS) concentration in man. J. Clin. Endocr. 27, 549-555 (1967)

38) PARKER, D.C., ROSSMANN, L.G., VANDERLAAN, E.F.: Sleep-relatet nyctohemerel and briefly episodic variation in plasma prolactin concentrations. J. Clin. Endocr. 36, 1119-1124 (1973)

39) PERKOFF, G.T., EIK-NES, K., NUGENT, C.A., FRED, L.H., NIMER, R.A., RUSH, L., SAMUELS, L.T., TYLER, F.H.: Studies of the diurnal variation of plasma 17-hydroxy-corticosteroids in man. J. Clin. Endocr. 19, 432-443 (1959)

40) PINCUS, G.: A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men. J. Clin. Endocr. 3, 195-199 (1943)

41) QUABBE, H.J., SCHILLING, E., HELGE, H.: Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults. J. Clin. Endocr. 26, 1173-1177 (1966)

42) QUABBE, H.J.: Chronobiology of growth hormone secretion. Chronobiologia 4, 217-246 (1977)

43) QUABBE, H.J.: Endocrine doncomitants of the sleep-wake rhythm in man. In: Assenmacher, I. und D.S. Farner, eds.: Environmental endocrinology. S.124-131, Springer Verlag, Berlin (1978)

44) ROMANOFF, L.P., MORRIS, C.W., WELCH, P., RODRIGUEZ, R.M., PINCUS, G.: The metabolism of cortisol-4-C^{14} in young and elderly men. J. Clin. Endocr. 21, 1413 ff (1961)

45) RUTENFRANZ, J.: Schichtarbeit und biologische Rhythmik. In: Biologische Rhythmen. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 28 II, 153-168 (1978)

46) SASSIN, J.F., FRANTZ, A.G., WEITZMAN, E.D., KAPEN, S.: Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. Science 177, 1205-1207 (1972)

47) SASSIN, J.F., FRANTZ, A.G., KAPEN, S., WEITZMAN, E.D.: The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. J. Clin. Endocr. 37, 436-447 (1973)

48) SERIO, M., PIOLANTI, P., CAPELLE, G., DE MAGISTRIS, L., RICCI, F., ANZALONE, M., GIUSTI, G.: The miscible pool and turnover rate of cortisol in the aged, and variations in relation to time of day. Exp. Gerontol. 4, 94-101 (1969)

49) SERIO, M., ROMANO, S., DE MAGISTRIS, L., GUISTI, G.: The circadian rhythm of plasma cortisol in subjects over 70 years of age. J. Gerotol. 25, 95-96 (1970)

50) SILVERBERG, A., RIZZO, F., KRIEGER, D.T.: Nycthemeral periodocity of plasma 17-OHCS levels in elderly subjects. J. Clin. Endocr. 28, 1661-1663 (1968)

51) TAKAHASHI, Y., KIPNIS, D.M., DAUGHADAY, W.H.: Growth hormone secretion during sleep. J. Clin. Invest. 47, 2079-2090 (1968)

52) VIDALON, C., KHURANA, R.C., CHAE, S., GEGICK, C.G., STEPHAN, T., NOLAN, S., DANOWSKI, T.S.: Age related changes in growth hormone in non-diabetic women. J. Am. Geriatr. Soc. 21, 253-255 (1973)

53) WEITZMAN, E.D.: Temporal patterns of neuroendocrine secretion in man: Relationship to the 24-hour sleep-waking cycle. In: Aschoff, J., et al., eds.: Chronobiological aspects of endocrinology. S.169-184, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1974)

54) WEITZMAN, E.D., NOGEIRE, C., PERLOW, M., FUKUSHIMA, D., SASSIN, J., McGREGOR, P., GALLAGHER, T.F., HELLMAN, L.: Effect of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. J. Clin. Endocr. 38, 1018-1030 (1974)

55) WEITZMAN, E.D., FUKUSHIMA, D., NOGEIRE, C., ROFFWARG, H., GALLAGHER, T.F., HELLMAN, L.: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.

J. Clin. Endocr. 33, 14-22 (1971)

56) WEST, C.D., BROWN, H., SIMONS, E.L., CARTER, D.B., KUMAGAI, L.F., ENGLERT, E.: Adrenocorticl function and cortisol metabolism in old age. J. Clin. Endocr. 21, 1197 f (1961)

Herrn Professor Dr.med. H. Franke danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes an der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg.

Herrn Professor Dr.med. H.-J. Pusch danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Unterstützung und seine freundlichen Ratschläge.

Herrn Dr.med. A. Schramm danke ich für seine Hilfe bei der Auswahl des Patientenkollektivs und seine vielseitigen Anregungen, die mir eine wertvolle Hilfe waren.

Den Damen B. Dürner, G. Gebert und A. Günter vom Hormonlabor der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg danke ich für ihre Unterstützung bei den Laborarbeiten.

Frau Dr.rer.nat. I. Haubitz danke ich für ihre Hilfe bei der Berechnung der statistischen Ergebnisse.

L e b e n s l a u f

Am 12. November 1953 wurde ich als Sohn des Schneidermeisters Josef Müller und dessen Ehefrau Maria, geborene Sepp, in Nördlingen geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich in Mönchsdeggingen die Volksschule, von 1965 bis 1969 das Missionsseminar St. Josef in Reimlingen und ab 1970 das Theodor-Heuss-Gymnasium in Nördlingen, wo ich 1973 das Abitur ablegte. Nach einem Semester an der Juristischen Fakultät der Maximilians-Universität in München immatrikulierte ich mich an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg für das Fach Medizin. Im März 1976 legte ich hier die ärztliche Vorprüfung ab, ein Jahr später die erste, im März 1979 die zweite und im April 1980 die dritte ärztliche Prüfung.

Seit dem Juli 1980 bin ich als Assistenzarzt in der Anaesthesieabteilung der Juliusspitals in Würzburg tätig.

Wolfgang Müller

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80